

Издатель: ООО «МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО»



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 27.10.2024
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Печ.л. 9,0.
Усл. печ. л. 6,35.
Уч.-изд. л. 6,05.

**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.
2024. Том 29. № 5. 1–72.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

5 • 2024

Том 29

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Главный редактор Н.Н. Яхно — д-р мед. наук, профессор, 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.М. Алифирова — д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

О.Н. Воскресенская — д-р мед. наук, профессор (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)

Г.Ю. Евзиков — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

С.К. Евтушенко — д-р мед. наук, профессор (Донецк, 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)

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)

С.В. Котов — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

М.В. Кротенкова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.В. Крылов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

С.М. Кузнецова — д-р мед. наук, профессор (Киев, Украина)

А.А. Кулеш — д-р мед. наук, профессор (Пермь, Россия)

И.В. Литвиненко — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Лихачев — д-р мед. наук, профессор (Минск, Республика Беларусь)

М.Ю. Максимова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Д.М. Меркулова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Л.Б. Новикова — д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

М.М. Одинак — д-р мед. наук, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

А.С. Петрухин — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

П.И. Пилипенко — д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, 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)

Г.Г. Торопина — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

А.И. Федин — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**MEDICAL
INFORMATIONAL
AGENCY**



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:

11, bld. 1, Rossolimo st.,
Moscow, 119021, Russia
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 Nevrologicheskiy Zhurnal)
2024. Vol. 29. № 5. 1–72.

Russian Neurological Journal

**Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal**

5 • 2024

Volume 29

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

ON. Voskresenskaya — MD, PhD, DSc, prof. (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)

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

S.K. Yevtushenko — MD, PhD, DSc, prof. (Donetsk, 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)

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)

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

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

V.V. Krylov — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

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

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

I.V. Litvinenko — MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russia)

S.A. Likhachev — MD, PhD, DSc, prof. (Minsk, Belarus)

M.Yu. Maximova — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

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

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

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

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

P.I. Pilipenko — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk, 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. Stokov — MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Акчурина К.Р., Быкова М.Е. Осмотический демиелинизирующий синдром

Крюкова И.А., Иова А.С., Гузева В.И., Гармашов Ю.А., Гузева О.В., Крюкова Т.Е. Neuro-POCUS и транскраниальная ультрасонография (история, основы и перспективы)

Корсунская Л.Л., Агеева Е.С., Ларина Н.В. Роль нейротрофических факторов в ходе восстановительной терапии у пациентов с детским церебральным параличом

ИССЛЕДОВАНИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю., Филатов А.С., Иллариошкин С.Н. Фенотипическое разнообразие и трудности диагностики синдрома CANVAS

Тынтерова А.М., Баранцевич Е.Р., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Горбачева А.В. Клинические и иммунные маркеры возраст-зависимой церебральной микроангиопатии

Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Иванников А.А., Баширова Е.А., Рамазанов Г.Р. Роль определения деформации миокарда левого предсердия в комплексной диагностике кардиоэмболического инсульта

Ирикова М.А., Климкин А.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Васильева Ю.П., Иванова Г.П., Астапова А.В. Возрастная характеристика нейрофизиологических и ультразвуковых показателей лицевого нерва у здоровых детей

Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Морев А.В., Устинова А.И., Новикова Т.В. Клиническая эффективность специализированного продукта для зондового питания с аргинином, цинком и антиоксидантами по сравнению со стандартным зондовым питанием в комплексном лечении пролежней: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах с низким уровнем вмешательства в реальной практике

4 **Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akchurina K.R., Bykova M.E.** Osmotic demyelination syndrome

13 **Kriukova I.A., Iova A.S., Guzeva V.I., Garmashov Yu.A., Guzeva O.V., Kriukova T.E.** Neuro-POCUS and transcranial ultrasound (history, basics and prospects)

23 **Korsunskaya L.L., Ageeva E.S., Larina N.V.** The role of neurotrophic factors during rehabilitation therapy in patients with cerebral palsy

RESEARCHES
AND CLINICAL REPORTS

31 **Nuzhnyi E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychyeva N.Yu., Filatov A.S., Illarioshkin S.N.** Phenotypic diversity and difficulties in CANVAS diagnosis

37 **Tynterova A.M., Barantsevich E.R., Shusharina N.N., Khoymov M.S., Gorbacheva A.V.** Clinical and immune markers of age-dependent cerebral microangiopathy

46 **Khamidova L.T., Rybalko N.V., Ivannikov A.A., Bashirova E.A., Ramazanov G.R.** The role of left atrial myocardial deformation assessment in the comprehensive diagnosis of cardioembolic stroke

55 **Irikova M.A., Klimkin A.V., Skripchenko E.Yu., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Vasilyeva Yu.P., Ivanova G.P., Astapova A.V.** The age-related characteristics of neurophysiological and ultrasound parameters of the facial nerve in healthy children

62 **Nevezorova D.V., Sidorov A.V., Morev A.V., Ustinova A.I., Novikova T.V.** Clinical efficacy of specialized enteral tube feed with arginine, zinc and antioxidants compared with standard enteral feeds in complex pressure ulcers treatment: an open-label, real-world practice, low interventional randomized parallel-group trial

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

ОСМОТИЧЕСКИЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЙ СИНДРОМ

Г.Р. Рамазанов¹, Э.А. Ковалева¹, К.Р. Акчурина², М.Е. Быкова³

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Российский университет медицины, Москва, Россия

Резюме

Введение. Осмотический демиелинизирующий синдром (ОДС) — жизнеугрожающее состояние, вызванное водно-электролитными нарушениями, как правило, связанными с быстрой коррекцией гипонатриемии, проявляющееся остро возникающей демиелинизацией головного мозга. Средний возраст пациентов с ОДС варьирует от 30 до 50 лет. Частота неблагоприятного исхода (летальность/полная зависимость от посторонней помощи) варьирует от 33 до 55%. **Цель работы.** Систематизация данных об этиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении ОДС. **Материал и методы.** Поиск литературы выполнен в электронных поисковых системах Scopus, eLibrary, PubMed по ключевым словам: осмотический демиелинизирующий синдром, центральный понтинный миелолиз, экстрапонтинный миелолиз. Для анализа были отобраны научные статьи, опубликованные в период с 1959 по 2024 г. **Результаты.** Основная причина развития ОДС — водно-электролитные нарушения, возникающие вторично на фоне тяжелой соматической патологии. Клинические проявления ОДС носят интермиттирующий характер. Характерно клиническое улучшение после быстрой коррекции осмолярности с последующим развитием через 3–5 дней клинической картины острого миелолиза. В настоящее время специфической терапии ОДС нет. Тем не менее, ранняя диагностика данного заболевания является крайне важной вследствие высокой частоты развития расстройств сознания и дыхания, которые требуют проведения искусственной вентиляции легких. Полиморфизм клинических симптомов, а также невысокая осведомленность врачей, затрудняют диагностику и своевременное начало терапии ОДС. Оптимальным методом нейровизуализации у пациентов с ОДС является МРТ в режимах DWI, T2 и T2 FLAIR. Скорость коррекции гипонатриемии не более чем на 10 ммоль/л в первые 24 ч и не выше чем на 8 ммоль/л каждые последующие сутки — основной способ профилактики развития ОДС.

Ключевые слова: осмотический демиелинизирующий синдром; центральный понтинный миелолиз; экстрапонтинный миелолиз

Для цитирования: Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Акчурина К.Р., Быкова М.Е. Осмотический демиелинизирующий синдром. *Российский неврологический журнал.* 2024;29(5):4–12. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-4-12

Для корреспонденции: Ковалева Э.А., e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Рамазанов Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Ковалева Э.А., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Акчурина К.Р., <https://orcid.org/0009-0000-2256-0779>; e-mail: k9629537795@gmail.com

Быкова М.Е., <https://orcid.org/0009-0004-9758-1661>; e-mail: bmmash@gmail.com

OSMOTIC DEMYELINATION SYNDROME

G.R. Ramazanov¹, E.A. Kovaleva^{1*}, K.R. Akchurina², M.E. Bykova³

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Osmotic demyelinating syndrome (ODS) is a life-threatening condition caused by water and electrolyte disturbances, usually associated with rapid correction of hyponatremia, manifested by acute demyelination of the brain. The average age of development of patients with ODS varies from 30 to 50 years. The incidence of unfavorable outcome (mortality/complete dependence on outside help) varies from 33 to 55%. **Objective.** Systematization of data on the etiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of osmotic demyelinating syndrome. **Material and methods.** The literature search was performed in the electronic search engines Scopus, eLibrary, PubMed using the keywords: osmotic demyelinating syndrome, central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis. Scientific articles published between 1959 and 2024 were selected for analysis. **Results.** The main reason for the development of ODS is water and electrolyte disturbances that occur secondary to severe somatic pathology. Clinical manifestations of ODS are intermittent. Clinical improvement is typical after rapid correction of osmolarity, followed by the development after 3–5 days of a clinical picture of acute myelinolysis. Currently, there is no specific therapy

for ODS. However, early diagnosis of this disease is extremely important due to the high incidence of disorders of consciousness and breathing that require artificial ventilation. The polymorphism of clinical symptoms, as well as the low awareness of doctors, complicate the diagnosis and timely initiation of therapy for ODS. The optimal method of neuroimaging in patients with ODS is MRI in DWI, T2 and T2 FLAIR modes. The rate of correction of hyponatremia by no more than 10 mmol/l in the first 24 hours and no higher than 8 mmol/l every subsequent day is the main way to prevent the development of ODS.

Key words: osmotic demyelinating syndrome, central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis

For citation: Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Akchurina K.R., Bykova M.E. Osmotic demyelination syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):4–12. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-4-12

For correspondence: Kovaleva E.A., e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ramazanov G.R., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>; e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Kovaleva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>; e-mail: kovalevaea@sklif.mos.ru

Akchurina K.R., <https://orcid.org/0009-0000-2256-0779>; e-mail: k9629537795@gmail.com

Bykova M.E., <https://orcid.org/0009-0004-9758-1661>; e-mail: bmmash@gmail.com

Received 07.03.2024

Accepted 18.06.2024

Сокращения: в/в — внутривенно; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОДС — осмотический демиелинизирующий синдром; ЦПМ — центральный понтинный миелолиз; ЭПМ — экстрапонтинный миелолиз; DWI — диффузионно-взвешенные изображения; T1-ВИ — T1-взвешенные изображения.

Введение. Осмотический демиелинизирующий синдром (ОДС) — жизнеугрожающее состояние, вызванное водно-электролитными нарушениями, как правило, связанными с быстрой коррекцией гипонатриемии, проявляющееся остро возникающей демиелинизацией головного мозга [1]. Осмотический демиелинизирующий синдром включает в себя центральный понтинный миелолиз (ЦПМ), характеризующийся повреждением варолиева моста, и экстрапонтинный миелолиз (ЭПМ), сопровождающийся острой демиелинизацией белого вещества больших полушарий головного мозга и/или мозжечка [2]. ЦПМ наблюдается у 40–56% больных с ОДС, ЭПМ — у 13–35% пациентов, в 23–31% случаев ОДС сочетается в себе ЦПМ и ЭПМ [3–5].

Впервые ЦПМ описан R.D. Adams и M. Victor в 1959 г. у 4 пациентов с псевдобульбарным параличом и тетраплегией на фоне алкоголизма и недостаточного питания [6]. В 1976 г. В.Е. Tomlinson и соавт. сообщили о двух случаях быстро развившегося снижения уровня бодрствования, тетрапареза и дисфагии у женщин среднего возраста на фоне быстрой коррекции дефицита натрия [7]. R. Laureno и соавт., используя экспериментальную модель гипонатриемии у животных, показали, что причиной миелолиза является быстрое восполнение уровня натрия [8].

На основании результатов применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга

распространенность ОДС в популяции составляет 0,3–1,1% [9]. Согласно данным P.V. Rao и соавт., частота развития ОДС среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии достигает 2,5% [3]. Частота развития ОДС после ортотопической трансплантации печени варьирует от 9,8 до 29%, причем в большинстве случаев заболевание развивается в течение 10 дней после оперативного вмешательства [4, 9, 10].

Средний возраст пациентов с ОДС варьирует от 30 до 50 лет. От 51,8 до 77,0% пациентов с ОДС — мужчины, у 23–48,2% из них в анамнезе была трансплантация печени [3, 5]. Частота неблагоприятного исхода (летальность/полная зависимость от постоперационных) при ОДС варьирует от 33 до 55% [1, 9, 11].

Этиология осмотического демиелинизирующего синдрома. Основная причина развития ОДС — водно-электролитные нарушения, возникающие вторично на фоне тяжелой соматической патологии [2]. До середины 1980-х годов хронический алкоголизм считали ведущим этиологическим фактором ОДС — более 40% всех случаев ОДС были связаны с злоупотреблением алкоголя и/или алкогольной абстиненцией [5]. Факторами риска развития ОДС являются также алиментарная недостаточность (нервная анорексия, голодание, булимия, несбалансированное питание и др.), заболевания и трансплантация печени, почечная недостаточность и/или программный гемодиализ, неукротимая рвота беременных, сахарный диабет, синдром Шихана, полидипсия, состояния после удаления аденомы гипофиза, синдром иммунодефицита [12].

В настоящее время наиболее частой причиной развития ОДС является гипонатриемия (30–78% случаев) [4, 12]. Тяжелую гипонатриемию (уровень натрия в сыворотке крови < 120 ммоль/л) выявляют у 47% пациентов с ОДС [3, 4]. Следует отметить, что ОДС может возникать не только на фоне

гипонатриемии и ее быстрой коррекции. Причиной развития данного синдрома может быть любой электролитный и осмотический дисбаланс. Так, описаны случаи ОДС на фоне гипернатриемии, гипофосфатемии и гипокалиемии. У 41% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии ОДС возникает на фоне тяжелой гипокалиемии [9]. Согласно результатам наблюдательных исследований, в 9% случаев ОДС развивается у пациентов с почечной недостаточностью и/или находящихся на программном гемодиализе, что связано со значительными колебаниями электролитов и осмолярности у данной когорты больных [3].

Факторы риска развития ОДС у пациентов после трансплантации печени: гипонатриемия (в 67% случаев) и ее быстрая коррекция. Тяжелая гипонатриемия диагностирована у 3,7% пациентов; переливание компонентов крови; кровотечение в послеоперационном периоде. Наличие двух и более факторов значительно повышает риск развития ОДС [14].

Пациенты с сахарным диабетом подвержены повышенному риску развития ОДС по нескольким причинам, включая диабетический кетоацидоз и гиперосмолярную гипергликемию, которые могут приводить к выраженным изменениям осмолярности как в сочетании с сопутствующей гипонатриемией, так и без нее [3].

Патофизиология осмотического демиелинизирующего синдрома. Гипонатриемия — это снижение уровня натрия в сыворотке крови менее 135 ммоль/л. Острая гипонатриемия развивается менее чем за 48 ч, хроническая гипонатриемия — более двух суток [1]. В ответ на внеклеточный дефицит натрия вода по осмотическому градиенту начинает перемещаться внутриклеточно, что приводит к цитотоксическому отеку головного мозга. Ткань мозга способна адаптироваться к остро возникающему снижению осмолярности плазмы с помощью нескольких механизмов: вытеснение воды из клеток в цереброспинальную жидкость; «регуляторное снижение объема» — удаление внутриклеточных электролитов (калия, натрия, хлора) и воды через ионные каналы в межклеточное пространство для уменьшения отека мозга [12, 15, 16].

При хронической гипонатриемии из клеток головного мозга происходит отток с водой органических осмолитов (органические осмотически активные вещества): мио-инозитола, глутамата, таурина, глутамината и др., что также направлено на уменьшение цитотоксического отека [15, 16]. При быстрой коррекции гипонатриемии клетки мозга не могут своевременно восстановить потерянные осмолиты, так как, с одной стороны, их внутриклеточный синтез происходит недостаточно быстро, а с другой — их обратный захват происходит намного медленнее, чем потеря [17]. Таким образом, при быстрой нормализации осмолярности внеклеточной жидкости формируется такой градиент осмотических концентраций, к которому клетки не успевают адаптироваться, что приводит к обезвоживанию ткани мозга и демиелинизации белого вещества [12].

Описаны случаи развития ОДС у пациентов с хронической гипонатриемией несмотря на чрезвычайно медленную коррекцию осмолярности. Это может быть связано с тем, что на фоне сопутствующих заболеваний (недоедание, хроническое злоупотребление алкоголем, цирроз печени, состояние после трансплантации печени и т.д.) снижается или полностью нарушается способность к репликации внутриклеточных органических осмолитов [16, 17]. Таким образом, наиболее восприимчивыми к развитию ОДС являются пациенты с хронической и/или тяжелой гипонатриемией (уровень натрия в крови < 120 ммоль/л) [12].

Астроциты наиболее чувствительны к колебаниям осмолярности. В исследованиях на крысах показано, что апоптозу астроцитов, который развивается в течение 48–72 часов после коррекции гипонатриемии, предшествует потеря миелина [18]. Гистологическое исследование выявляет невоспалительную демиелинизацию; нейроны не вовлекаются в патологический процесс. Кроме того, уменьшается количество олигодендроцитов, в основном из-за апоптоза, и происходит значительная инфильтрация нервной ткани макрофагами, которые также разрушают миелин [19, 20]. Наиболее уязвимыми для ОДС являются варолиев мост, мозжечок, латеральные колленчатые тела, внутренняя капсула, таламус, базальные ганглии, гиппокамп, области на границе серого и белого вещества головного мозга [20].

Клиническая картина осмотического демиелинизирующего синдрома. ОДС обычно дебютирует через 1–14 дней после быстрой коррекции гипонатриемии или развития водно-электролитных нарушений [1, 12]. Клинические проявления ОДС носят интермиттирующий характер. Характерно клиническое улучшение после быстрой коррекции осмолярности крови с последующим развитием через 3–5 дней клинической картины острого миелинолиза [4]. Течение ОДС также может быть «стертым» или асимптомным [17].

Классическая клиническая картина ЦПМ включает двигательные нарушения (тетрапарез); снижение уровня бодрствования, нарушения сознания до уровня комы; псевдобульбарный синдром; глазодвигательные нарушения. Двигательные нарушения в виде тетрапареза разной степени выраженности, связанные с повреждением кортикоспинальных путей на уровне моста, выявляют у 9,8–28,8% пациентов с ЦПМ [4]. Угнетение сознания наблюдают у 6,1–14% пациентов ЦПМ. Дизартрию и дисфагию вследствие вовлечения в патологический процесс кортикобульбарных путей выявляют у 3,2–11,5% пациентов с ЦПМ [4]. Примерно в 8% случаев ЦПМ возникают глазодвигательные нарушения, которые являются следствием вовлечения в патологический процесс покрывки моста [4]. В тяжелых случаях ЦПМ приводит к развитию синдрома «запертого человека» [21].

Симптомы, характерные для ЭПМ: экстрапирамидные нарушения; атаксия; расстройства сознания. Развитие экстрапирамидных симптомов у пациентов

с ЭПМ обусловлено демиелинизацией в области базальных ганглиев. Экстрапирамидные нарушения при ЭПМ часто носят двухфазный характер. В дебюте могут развиваться дистония, миоклонус, ригидность, акинезия и/или тремор; второй пик — хореоатетоз или дистония [9, 17, 22, 23]. Согласно данным de Souza A. и соавт. экстрапирамидные двигательные симптомы выявляют у 60% пациентов с ЭПМ [22]. Атаксия нижних конечностей при ЭПМ развивается у 8–14% больных. Связывают ее развитие с повреждением ножек мозжечка [4, 24]. Кроме снижения уровня бодрствования у пациентов с ЭПМ возможны делирий, бред и дезориентация [17]. Нарушения когнитивных функций, выявляемые у больных с ОДС, обусловлены повреждением коры больших полушарий (кортикальный ламинарный некроз) и/или областей на границе серого и белого вещества головного мозга [25]. Когнитивные нарушения при ЦПМ и ЭПМ могут включать: лобную дисфункцию (апраксия, апатия/расторженное поведение); нарушения памяти и внимания. Возможны другие психические расстройства — депрессивный или маниакальный синдромы, эмоциональная лабильность, кататония, мутизм [4, 21].

В 12–24% случаев у пациентов с ОДС развиваются эпилептические припадки, которые могут повторяться в течение более длительного периода времени, чем в острой фазе гипонатриемии [4, 21]. Диагноз ОДС является клиническим и требует настороженности, особенно при ведении пациентов с отягощенным анамнезом. *Критерии диагноза ОДС:* двухфазное клиническое течение заболевания; предшествующие нарушения осмолярности и/или наличие факторов риска; появление симптомов повреждения моста и/или экстрапирамидных нарушений через 1–14 дней после быстрой коррекции гипонатриемии или развития водно-электролитного дисбаланса [1, 26].

Критерии, исключающие диагноз ОДС: появление симптомов в дебюте водно-электролитных нарушений; односторонние очаговые симптомы повреждения центральной нервной системы [1].

Лабораторное подтверждение ОДС включает оценку уровня электролитов (натрия, калия) в сыворотке крови в динамике [1]. Быстрой коррекцией гипонатриемии принято считать восполнение дефицита натрия более чем на 10 ммоль/л в первые сутки или более чем на 8 ммоль/л каждые следующие 24 ч [2]. Выявление хронической гипонатриемии и/или других электролитных нарушений, а также указание на быстрое повышение осмолярности крови с последующим развитием клинических симптомов позволяет поставить диагноз ОДС.

Важное значение в диагностике ОДС принадлежит нейровизуализации. Чувствительность компьютерной томографии головного мозга не высока и в дебюте заболевания составляет 25–28,5% [27, 28]. В настоящее время диагностика ОДС основана на данных МРТ головного мозга. Режимы МР сканирования, рекомендованные для выполнения при подозрении на ОДС: диффузионно-взвешенные изображения (DWI), T2 FLAIR, T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), T2, T2* SW [2]. Наибольшая чувствительность установлена у DWI, T1-ВИ, T2 и T2 FLAIR изображений. В режимах DWI, T2 и T2 FLAIR для участков демиелинизации характерно повышение интенсивности сигнала, на T1-ВИ — гипointенсивный сигнал [27, 29].

Гиперинтенсивный сигнал в режиме DWI в нижнем отделе моста выявляют в течение суток от развития первых симптомов ЦПМ [30]. Характерные изменения на T1ВИ, T2 и T2 FLAIR изображениях могут появиться в течение двух недель с момента клинического дебюта заболевания. Область гиперинтенсивного сигнала на T2 и T2-FLAIR изображениях может напоминать форму «трезубца» / «крыла летучей мыши»

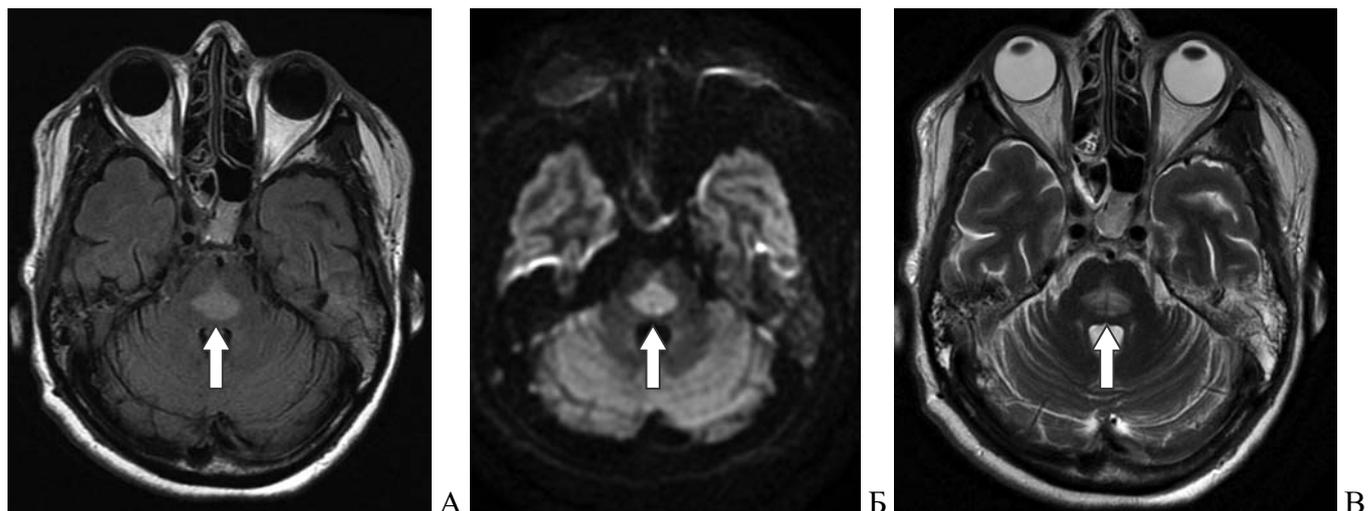


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с центральным понтинным миелинолизом. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, аксиальные срезы, стрелкой указана характерная для ЦПМ область повышенного сигнала в форме «трезубца»/ «крыла летучей мыши»

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of a patient with central pontine myelinolysis. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, axial sections, the arrow indicates the area of increased signal in the shape of a “trident”/ “bat wing”

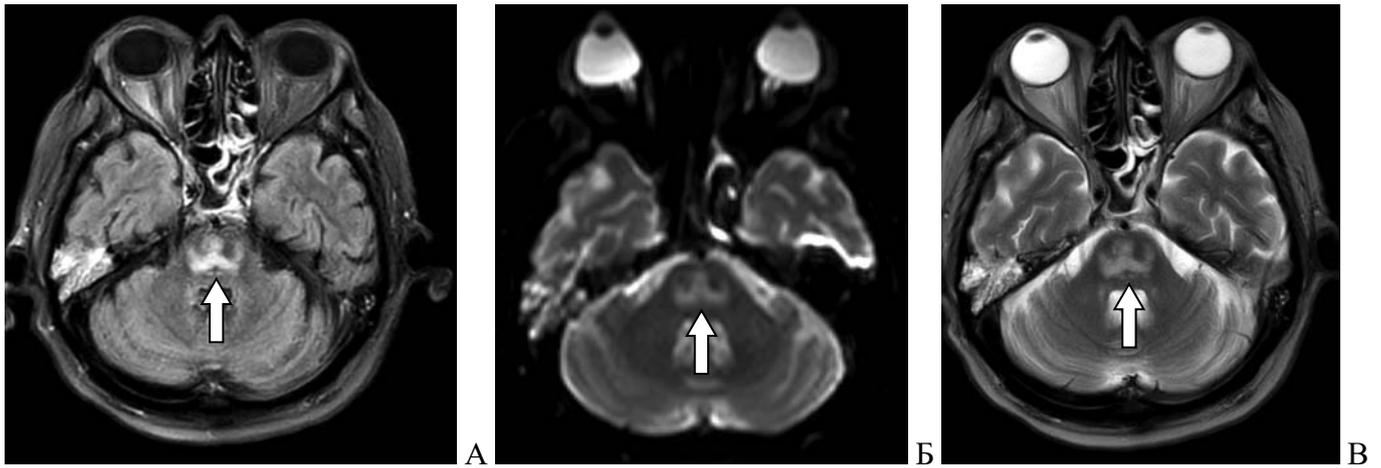


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с центральным понтинным миелинолизом. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, аксиальные срезы, стрелкой указана характерная для ЦПМ область измененного МР-сигнала — симптом «свиного пяточка»

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of a patient with central pontine myelinolysis. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, axial sections, the arrow indicates the area of altered MR signal characteristic of CPM — the “pig nose” symptom

летучей мыши» или «свиного пяточка» (рис. 1, 2, 4) [26, 30, 31].

Типичные области выявления симметричных участков гиперинтенсивного сигнала на МРТ (в режимах T2 FLAIR, DWI, T2) при ЭПМ: базальные ганглии (особенно полосатое тело) — 34% случаев (рис. 3), белое вещество мозжечка — 33–55% случаев (рис. 4), вентролатеральные ядра таламуса (рис. 4), гиппокамп, латеральные коленчатые тела, внутренняя капсула (рис. 4), граница серого и белого вещества головного мозга, реже мозолистое тело [3, 4, 5].

При отсутствии изменений на МРТ головного мозга в течение первых 7 дней от дебюта клинических симптомов исследование необходимо выполнить повторно через 1–2 недели [9, 27]. Начальный размер зоны повреждения по данным МРТ головного мозга, а также изменения его в динамике достоверно не

коррелируют с клиническим исходом ОДС [11, 26]. Отсутствие изменений по данным МРТ головного мозга не исключает диагноза ОДС.

Дифференциальную диагностику ОДС проводят со следующими заболеваниями: рассеянный склероз, ишемический инсульт в стволе головного мозга, объемные образования моста (астроцитомы, лимфомы ЦНС), метастазы в ствол мозга, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, острый аутоиммунный или инфекционный энцефалит, митохондриальные энцефалопатии, васкулит ЦНС [12].

Лечение осмотического демиелинизирующего синдрома. В настоящее время специфической терапии ОДС нет. Тем не менее, ранняя диагностика данного заболевания является крайне важной вследствие высокой частоты развития расстройств сознания и дыхания, которые требуют проведения

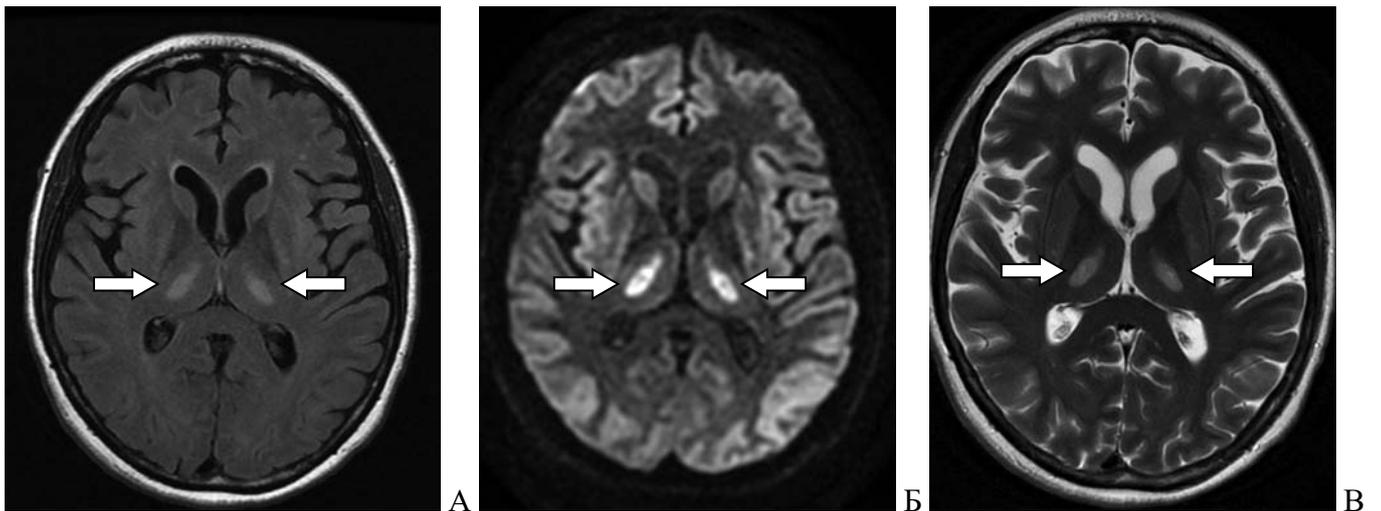


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, аксиальные срезы, стрелками указана характерная для экстрапонтинного миелинолиза симметричная область измененного МР-сигнала в базальных ганглиях

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of a patient with extrapontine myelinolysis. А — T2 FLAIR; Б — DWI; В — T2, axial sections, arrows indicate the symmetrical area of altered MR signal in the basal ganglia, characteristic of EPM

искусственной вентиляции легких. Своевременная диагностика также позволяет избежать развития аспирационного синдрома.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению гипонатриемии, разработанным Европейским обществом интенсивной терапии совместно с Европейским обществом эндокринологии и Европейской ассоциацией нефрологов 2014 г. тактика ведения пациента с острой гипонатриемией следующая.

1. В течение часа после выявления гипонатриемии необходимо ввести 150 мл 3% раствора натрия хлорида или его эквивалента внутривенно (в/в) со скоростью 7,5 мл/мин. Через 60 мин следует оценить уровень натрия в сыворотке крови и в случае

дефицита повторно выполнить инфузию 150 мл 3% физиологического раствора в течение 20 минут. Введение 3% раствора хлорида натрия необходимо повторять до элевации уровня натрия на 5 ммоль/л.

2. После повышения уровня натрия на 5 ммоль/л в течение первого часа следует остановить инфузию 3% натрия хлорида и начать в/в введение 0,9% физиологического раствора до начала этиотропного лечения. Не рекомендуется повышать уровень натрия в сыворотке крови более чем на 10 ммоль/л в первые 24 ч и более чем на 8 ммоль/л каждые следующие сутки до момента, пока уровень натрия не достигнет 130 ммоль/л. Уровень натрия в сыворотке крови следует оценивать каждые 6 ч до его стабилизации.

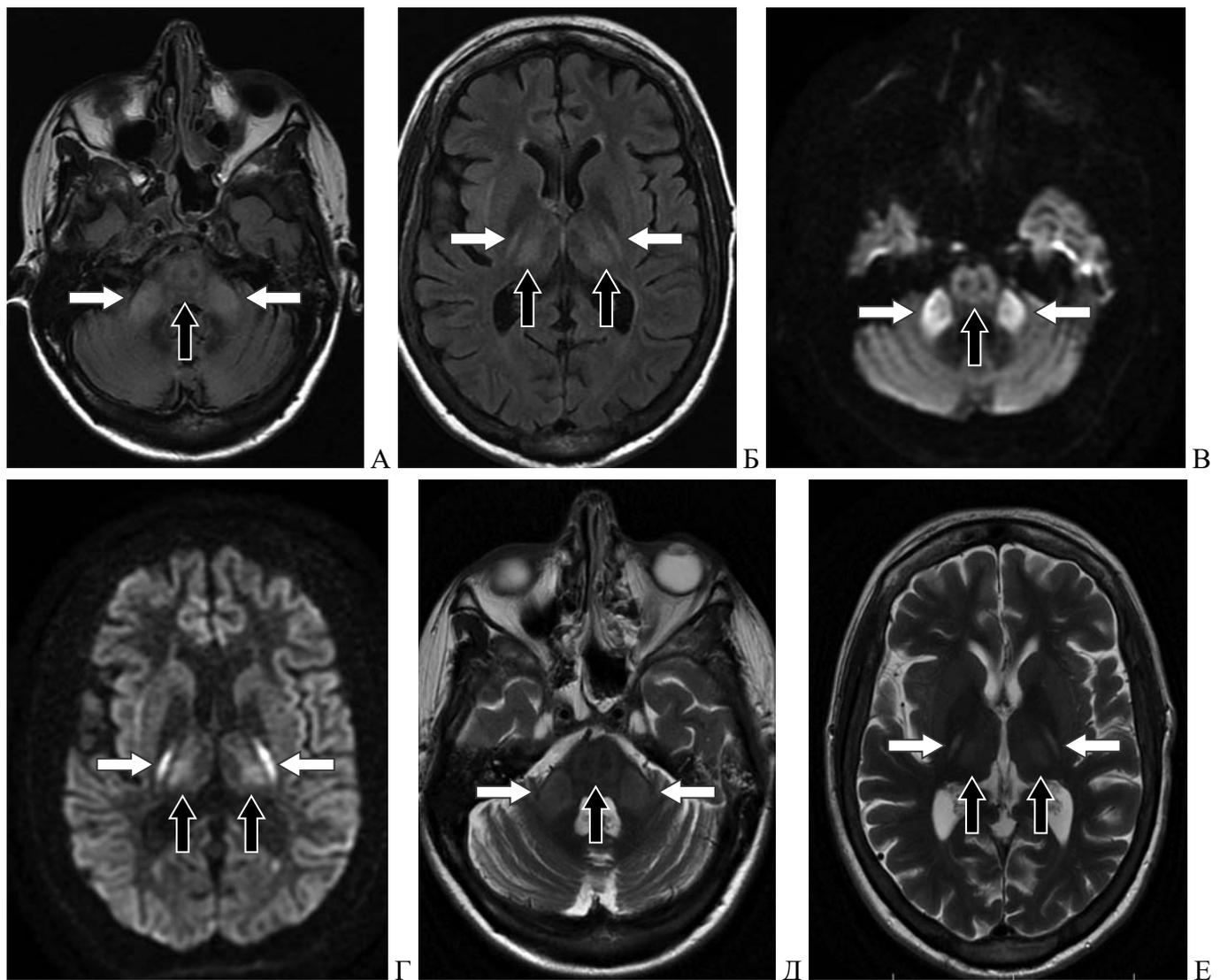


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента с осмотическим демиелинизирующим синдромом. А, Б — T2 FLAIR; В, Г — DWI; Д, Е — T2, аксиальные срезы, белыми стрелками указана характерная для ЦПМ область измененного МР-сигнала — симптом «свиного пяточка», красными стрелками показаны симметричные зоны высокого сигнала в средних ножках мозжечка (экстрапонтинный миелинолиз), зелеными — зоны высокого сигнала в симметричных частях внутренней капсулы, специфичные для экстрапонтинного миелинолиза, синими — симметричные зоны повышенного сигнала в зрительных буграх

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain of a patient with osmotic demyelination syndrome. А, Б — T2 FLAIR; В, Г — DWI; Д, Е — T2, axial sections, white arrows indicate the area of altered MR signal characteristic of central pontine myelinolysis — the “pig nose” symptom, red arrows indicate symmetrical areas of high signal in the middle legs cerebellum (extrapontine myelinolysis), green — high signal zones in the symmetrical parts of the internal capsule, specific to the extrapontine myelinolysis, blue — symmetrical zones of increased signal in the thalamus

3. При сохранении клинических признаков дефицита натрия после элевации его уровня на 5 ммоль/л в течение первого часа для повышения уровня натрия в сыворотке крови еще на 1 ммоль/л/ч следует продолжить инфузию в/в 3% физиологического раствора. После регресса симптомов гипонатриемии и в случае повышения уровня натрия на 10 ммоль/л или при достижении уровня натрия 130 ммоль/л необходимо остановить введение раствора хлорида натрия. Следует исключить иную патологию со схожей клинической картиной. Необходимо оценивать уровень натрия каждые 4 часа во время введения 3% раствора натрия хлорида или его эквивалента.

4. Пациентам с низким объемом циркулирующей крови следует выполнять инфузию 0,9% физиологического раствора или сбалансированного кристаллоидного солевого раствора в дозе 0,5–1,0 мл/кг/ч. При нестабильной гемодинамике эффект от регидратации выше возможного риска быстрого восполнения дефицита натрия [32]. Таким образом, первоначальной целью лечения гипонатриемии является достижение эуволемии, а уже затем — сбалансированной осмолярности [33].

При чрезмерно быстрой коррекции гипонатриемии в случае подъема уровня натрия более чем на 10 ммоль/л в первые 24 ч или более чем на 8 ммоль/л каждые последующие сутки необходимо снизить его уровень посредством инфузии 5% раствора глюкозы из расчета 10 мл/кг массы тела за 60 мин под строгим контролем объема выделяемой жидкости [32]. Возможно и введение десмопрессина в дозе 1–2 мкг в/в капельно или подкожно каждые 6–8 ч в течение 24 ч [32, 34]. Также необходимо лечение других электролитных нарушений. Так, в случае сопутствующей гипокалиемии ее следует корректировать одновременно с восполнением дефицита натрия [33].

Согласно данным небольших наблюдательных исследований, применение плазмафереза уменьшает тяжесть клинических проявлений ОДС. Эффект от проводимой терапии развивается спустя 10 сут, улучшение показателей выживаемости отмечено в течение первого года после процедур плазмафереза. При этом положительной динамики по данным МРТ головного мозга не выявлено. Терапевтический эффект плазмафереза у пациентов с ОДС связывают с возможным снижением уровня высокомолекулярных миелинотоксичных веществ, которые высвобождаются при осмотическом стрессе [35–37].

В исследованиях, проведенных на крысах, показано развитие минимальных неврологических нарушений в случае использования глюкокортикостероидов (дексаметазон в дозе 2 мг/кг) сразу и через 6 ч после введения 3% раствора хлорида натрия. У крыс, которым вводили дексаметазон, по данным нейровизуализации реже выявляли очаговые повреждения головного мозга по сравнению с контрольной группой, у которой наблюдали многочисленные очаги демиелинизации после инфузии гипертонического физиологического раствора. Данный эффект глюкокортикостероидов вероятно связан с их влиянием

на проницаемость гематоэнцефалического барьера [38]. Однако описано всего несколько случаев использования дексаметазона при ОДС у человека [12].

Для коррекции экстрапиримидных нарушений при ЭПМ используют дофаминергические препараты [30].

Пациентам с ОДС необходима профилактика развития гнойно-септических и вентротромботических осложнений, наиболее частыми из которых являются нозокомиальная пневмония, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, инфекции мочевыводящих путей, тромбоз глубоких вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии. Высокий риск развития трофических и вентротромботических осложнений у пациентов с ОДС связан с ограничением подвижности. Тактика профилактики вентротромботических осложнений включает следующие мероприятия: ранняя активизация, использование перемежающейся пневмокомпрессии, применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в профилактических дозах.

Однако даже неотложная диагностика и своевременное начало терапии ОДС, возникающего вследствие тяжелой соматической патологии, не гарантируют благоприятного исхода заболевания.

Профилактика осмотического демиелинизирующего синдрома. Основой профилактики развития ОДС являются строгий мониторинг уровня электролитов в сыворотке крови у пациентов в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, своевременное выявление и адекватная коррекция водно-электролитных нарушений. Допустимая скорость коррекции гипонатриемии — не более чем на 10 ммоль/л в первые 24 ч и не более чем на 8 ммоль/л каждые последующие сутки [32]. У пациентов с хронической гипонатриемией или дефицитом натрия неизвестной давности скорость восполнения уровня натрия в сыворотке крови не должна превышать 6–8 ммоль/л в сутки [12].

Прогноз осмотического демиелинизирующего синдрома. Несмотря на то, что в ряде случаев возможна спонтанная ремиссия ОДС, до середины 1980-х годов летальность составляла от 90 до 100% [1, 27]. В настоящее время благоприятный исход при ОДС наблюдают у 33–50% пациентов: в 24–39% случаев возможно полное выздоровление, у 16–34% пациентов отсутствуют существенные нарушения жизнедеятельности (независимы в повседневной жизни) [9, 11, 26]. Наихудший прогноз наблюдают у пациентов после трансплантации печени: летальность в течение первого года составляет 63% против 13% у пациентов без ОДС [39]. Предикторы неблагоприятного исхода ОДС: тяжелая гипонатриемия < 114 ммоль/л, гипонатриемия с сопутствующей гипокалиемией, снижение уровня бодрствования [4, 27].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lambeck J, Hieber M, Drefßing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(35–36):600–606. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0600>
- Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Степанов В.Н., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Забродская Я.В., Петриков С.С. Клинические случаи энцефалопатии Вернике. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020;9(2):292–297. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>
- Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Stepanov V.N., Korigova H.V., Shevchenko E.V., Zabrodskaya Y.V., Petrikov S.S. Clinical cases of Wernicke's encephalopathy. *Journal named after N.V. Sklifosovsky «Emergency medical care».* 2020;9(2):292–297 (in Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>
- Rao PB, Azim A, Singh N, Baronia AK, Kumar A, Poddar B. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(3):166–169. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.152760>
- Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21(12):1443–1450. <https://doi.org/10.1111/ene.12571>
- Berlit P. Die zentrale pontine Myelinolyse [Central pontine myelinolysis]. *Nervenarzt.* 1986;57(11):624–633. German.
- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1959;81(2):154–172.
- Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG. Central pontine myelinolysis. Two cases with associated electrolyte disturbance. *Q J Med.* 1976;45(179):373–386.
- Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1997;126(1):57–62. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00008>
- de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.04.005>
- Estol CJ, Faris AA, Martinez AJ, Ahdab-Barmada M. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology.* 1989;39(4):493–498. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.4.493>
- Menger H, Jörg, J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis ($n = 44$). *J Neurol.* 1999;246(8):700–705. <https://doi.org/10.1007/s004150050435>
- Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551697/>
- Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol.* 2002;47(1):3–10. <https://doi.org/10.1159/000047939>
- Sugimoto T, Murata T, Omori M, Wada Y. Central pontine myelinolysis associated with hypokalaemia in anorexia nervosa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(3):353–355. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.353>
- Giuliani C, Peri A. Effects of Hyponatremia on the Brain. *J Clin Med.* 2014;3(4):1163–1177. <https://doi.org/10.3390/jcm3041163>
- Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD. Mechanisms counteracting swelling in brain cells during hyponatremia. *Arch Med Res.* 2002;33(3):237–244. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(02\)00353-3](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00353-3)
- Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S12–S16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.003>
- Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(2):121–129. <https://doi.org/10.1097/00005792-197603000-00002>
- Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014;35(2):153–159. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.09.009>
- Popescu BF, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:40. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-40>
- Odiar C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol.* 2010;257(7):1176–1180. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5486-7>
- de Souza A, Desai PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. *Neurol Res.* 2012;34(3):262–271. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000009>
- Seiser A, Schwarz S, Aichinger-Steiner MM, Funk G, Schneider P, Brainin M. Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):119–121. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.1.119>
- Garzon T, Mellibovsky L, Roquer J, Perich X, Diez-Perez A. Ataxic form of central pontine myelinolysis. *Lancet Neurol.* 2002;1(8):517–518. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00224-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00224-7)
- Roh JH, Kim JH, Oh K, Kim SG, Park KW, Kim BJ. Cortical laminar necrosis caused by rapidly corrected hyponatremia. *J Neuroimaging.* 2009;19(2):185–187. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00244.x>
- Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(11):1063–1067. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0239>
- Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):326–331. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.201764>
- Chua GC, Sitoh YY, Lim CC, Chua HC, Ng PY. MRI Findings in Osmotic Myelinolysis. *Clin Radiol.* 2002;57(9):800–806.
- Miller GM, Baker HL, Okazaki H, Whisnant JP. Central pontine myelinolysis and its imitators: MR findings. *Radiology.* 1988;168(3):795–802. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.3.3406409>
- Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(Suppl 3):iii22–28. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045906>
- Wagner J, Mueller-Schunk S, Schankin Ch. The Piglet Sign: MRI Findings in Central Pontine Myelinolysis. *Clinical Neuroradiology.* 2016;18(3):191. <https://doi.org/10.1007/s00062-008-8025-5>
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Hyponatraemia Guideline Development Group. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-G47. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>
- Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med.* 1994;96(5):408–413. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90166-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90166-x)
- Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4):571–578. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.032>
- Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet.* 1999;353(9159):1155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01145-9)
- Grimaldi D, Cavalleri F, Vallone S, Milanti G, Cortelli P. Plasmapheresis improves the outcome of central pontine myelinolysis. *J Neurol.* 2005;252(6):734–735. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0738-7>

ОБЗОРЫ

37. Kumon S, Usui R, Kuzuhara S, Nitta K, Koike M. The improvement of the outcome of osmotic demyelination syndrome by plasma exchange. *Intern Med.* 2017;56(6):733–736. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7491>
38. Sugimura Y, Murase T, Takefuji S, Hayasaka S, Takagishi Y, Oiso Y, Murata Y. Protective effect of dexamethasone on osmotic-induced demyelination in rats. *Exp Neurol.* 2005;192(1):178–183. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.10.018>
39. Morard I, Gasche Y, Kneteman M, Toso C, Mentha A, Meeberg G, Mentha G, Kneteman N, Giostra E. Identifying risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: A case-control study. *Neurocrit Care.* 2014;20(2):287–295. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9928-9>

Поступила 07.03.2024
Принята к печати 18.06.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

NEURO-POCUS И ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (ИСТОРИЯ, ОСНОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ)

Крюкова И.А.¹, Иова А.С.^{1,2}, Гузева В.И.³, Гармашов Ю.А., Гузева О.В.³, Крюкова Т.Е.³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Neuro-POCUS (Point-of-Care Ultrasound in neurology, ультрасонография на месте оказания помощи при заболеваниях нервной системы) — это аббревиатура международного названия нового стратегического направления в нейромедицине. Оно предоставляет врачу-клиницисту уникальную возможность самому проводить нейросонологическое исследование во время осмотра пациента или проведения хирургических манипуляций. В отечественной литературе для такого подхода был предложен термин «клинико-сонографический осмотр». Особое значение это направление имеет в скрининг-диагностике, мониторинге и хирургической навигации при наиболее частых и опасных структурных внутричерепных изменениях (гематомах, опухолях, кистах, гидроцефалии и др.). Для разработки технологий Neuro-POCUS в 2022 году создана международная научная группа, согласно отчету которой оценка паренхимы головного мозга обсуждается в рамках мониторинга смещения срединной линии и ширины третьего желудочка и, в основном, с помощью транскраниальной кодированной цветом дуплексной сонографии. Анализ литературы и собственных 30-летних исследований позволяют считать, что оптимальным вариантом визуализации головного мозга в рамках Neuro-POCUS является транскраниальная ультрасонография в В-режиме. Обсуждаются история, основы и перспективы Neuro-POCUS.*

Ключевые слова: транскраниальная ультрасонография; транскраниальная ультрасонография головного мозга; транскраниальная сонография в В-режиме; транскраниальная цветовая дуплексная сонография; клинико-сонографический осмотр, POCUS; Neuro-POCUS; ультрасонография «с головы до пят»

Для цитирования: Крюкова И.А., Иова А.С., Гузева В.И., Гармашов Ю.А., Гузева О.В., Крюкова Т.Е. Neuro-POCUS и транскраниальная ультрасонография (история, основы и перспективы). *Российский неврологический журнал.* 2024;29(5):13–22. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-13-22

Для корреспонденции: Крюкова И.А., e-mail: i_krukova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Крюкова И.А., <https://orcid.org/0000-0002-0746-5826>, e-mail: i_krukova@mail.ru

Иова А.С., <https://orcid.org/0000-0002-5904-1814>, e-mail: a_iova@mail.ru

Гузева В.И., <https://orcid.org/0009-0002-3493-1041>, e-mail: viktoryka@mail.ru

Гармашов Ю.А., <https://orcid.org/0009-0006-4676-2272>, e-mail: bregma@list.ru

Гузева О.В., <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>, e-mail: oksanadoc@bk.ru

Крюкова Т.Е., <https://orcid.org/0009-0006-8462-6079>, e-mail: tk.krukova@mail.ru

NEURO-POCUS AND TRANSCRANIAL ULTRASOUND (HISTORY, BASICS AND PROSPECTS)

Kriukova I.A.¹, Iova A.S.^{1,2}, Guzeva V.I.³, Garmashov Yu.A., Guzeva O.V.³, Kriukova T.E.³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. *Neuro-POCUS (Point-of-Care Ultrasound in neurology) is the international abbreviation for a new strategic direction in neuromedicine. It provides the clinician with a unique opportunity to perform neuroimaging themselves during patient examination or surgical manipulation to solve specific practical problems. In the domestic literature, the term «clinical-sonographic examination» was proposed for this approach. This direction is of particular importance in screening diagnosis, monitoring and surgical navigation in the most frequent and dangerous structural intracranial changes (hematomas, tumors, cysts, hydrocephalus, etc.). For the development of Neuro-POCUS technologies, an international scientific group was established in 2022, according to the report of which the assessment of brain parenchyma is discussed in the framework of monitoring midline shift and third ventricle width and mainly using transcranial color-coded duplex sonography. A review of the literature and our own 30 years of research suggest that B-mode transcranial ultrasonography is the optimal option for brain imaging within Neuro-POCUS. The history, foundations and prospects of Neuro-POCUS are discussed.*

Key words: transcranial ultrasonography; transcranial ultrasound; transcranial brain ultrasound; transcranial B-mode ultrasound; transcranial color-coded duplex sonography; POCUS; NeuroPOCUS; “head to toes” ultrasound; clinical-sonographic examination

For citation: Kriukova I.A., Iova A.S., Guzeva V.I., Garmashov Yu.A., Guzeva O.V., Kriukova T.E. Neuro-POCUS and transcranial ultrasound (history, basics and prospects). *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):13–22. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-13-22

For correspondence: Kriukova I.A., e-mail: i_krukova@mail.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kriukova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0746-5826>, e-mail: i_krukova@mail.ru

Iova A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5904-1814>, e-mail: a_iova@mail.ru

Guzeva V.I., <https://orcid.org/0009-0002-3493-1041>, e-mail: viktoryka@mail.ru

Garmashov Yu.A., <https://orcid.org/0009-0006-4676-2272>, e-mail: bregma@list.ru

Guzeva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>, e-mail: oksanadoc@bk.ru

Kriukova T.E., <https://orcid.org/0009-0006-8462-6079>, e-mail: tk.krukova@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: ГМ — головной мозг; ДОЗН — диаметр оболочки зрительного нерва; КСО — клинико-сонографический осмотр; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; СВИ — структурные внутричерепные изменения; ТУС — транскраниальная ультрасонография; ТЦДС — транскраниальная цветовая дуплексная сонография; ТЧУС — транскраниально-чрезрешечковая ультрасонография; УЗИ — ультразвуковое исследование; УС — ультрасонография; Эхо-ЭГ — эхоэнцефалография; Neuro-POCUS (Point-of-Care Ultrasound in neurology) — ультрасонография на месте оказания помощи в неврологии; POCUS (Point-of-Care Ultrasound) — ультрасонография на месте оказания помощи.

Понятие Neuro-POCUS появилось как раздел нового, перспективного и быстро развивающегося направления медицины Point-of-care Ultrasound (POCUS) — «Ультразвуковое исследование (УЗИ) / ультрасонография (УС) на месте оказания помощи» [1, 2]. Существуют разные определения POCUS с общими фундаментальными позициями — это УС, проводимая параллельно с физикальным осмотром пациента [3, 4]. Основа POCUS — краткие (фокусированные) протоколы УЗИ определенной анатомической области, строго стандартизированные, сокращенные по времени, упрощенные по объему и направленные на решение конкретной клинической задачи. Эти протоколы могут применяться врачами-клиницистами, не являющимися специалистами в области общей ультразвуковой диагностики после специальной подготовки [5]. Полные протоколы УЗИ (более сложные и длительные) выполняются специалистами ультразвуковой диагностики [3–5]. POCUS позволяет клиницисту немедленно получить необходимые изображения и сопоставить их с клиническими данными. Появляются новые возможности для персонализации медицинской помощи на всех этапах: от скрининга и мониторинга структурной патологии до навигации во время инвазивных манипуляций или хирургических операций (например, при биопсии, установке центрального

венозного катетера, плевральной пункции) [3–5]. Популярность POCUS быстро растет среди врачей различных специальностей [5–11]. Разработаны и активно применяются протоколы фокусированных УЗИ для визуализации сердца, сосудов, органов брюшной полости и малого таза, мочевыделительной системы. В 2018 г. утвержден профессиональный стандарт «Врач-кардиолог», в компетенцию кардиолога включено проведение УЗИ сердца и сосудов [11]. В связи с появлением суперпортативных УЗИ-систем на базе смартфона, POCUS становится частью физикального обследования пациента [9, 12]. Такие приборы стали называть «стетоскопами XXI века» [1, 5]. Практическое значение УЗИ возрастает из-за риска развития онкологических заболеваний, связанных с КТ. Их частота спорная, но многие авторы признают необходимость тщательного уточнения показаний к КТ и, при возможности, ее замены более безопасными способами, например, УЗИ или МРТ (особенно у детей и беременных женщин) [13, 14]. Поэтому особое значение приобретает поиск технологий неинвазивной и широкодоступной визуализации наиболее частых и опасных структурных внутричерепных изменений (СВИ) (например, гематом, опухолей, кист, гидроцефалии, отека мозга). Теоретически для решения этих задач наиболее перспективными являются способы транскраниальной сонографии.

Транскраниальная сонография (история). Впервые ультразвук для визуализации головного мозга (ГМ) через кости черепа был применен в 1942 г. австрийским психиатром-неврологом Карлом Дусик. Он вместе со своим братом — физиком Фридрихом пытался увидеть желудочки и опухоли ГМ. Это оказалось невозможным из-за несовершенства аппаратуры [15, 16]. Широкое внедрение УЗИ в практику клиницистов (нейрохирургов и неврологов) произошло благодаря шведскому нейрохирургу L. Leksell. Он в 1956 г. предложил способ одномерного УЗИ ГМ через височную кость (А-режим, от англ. amplitude — амплитуда) и назвал его «эхоэнцефалографией» (Эхо-ЭГ) [17]. Развитие Эхо-ЭГ в нашей стране связано с именами Н.К. Боголепова,

В.Е. Гречко, Л.Р. Зенкова, И.А. Скорунского, И.М. Иргера. В 1973 г. вышла в свет монография авторов для нейрохирургов и неврологов «Клиническая эхоэнцефалография» [18]. Термин «клиническая эхоэнцефалография», по сути, является прототипом сегодняшней международной концепции Neuro-POCUS. Эхо-ЭГ долго являлась единственным широкодоступным способом быстрого выявления смещения срединных структур ГМ (например, при гематомах, опухолях, кистах) и гидроцефалии. Этим способом владели многие нейрохирурги и неврологи в СССР. Выпускался переносной отечественный эхоэнцефалоскоп «Эхо-12», которым были оснащены практически все нейрохирургические отделения страны и urgentные нейрохирургические бригады.

Более совершенное двухмерное УЗИ ГМ через височную кость (В-режим, от англ. brightness — яркость) пытались применять с середины XX века. В монографиях В.А. Карлова и В.Б. Карахана [15], Л.Б. Лихтермана [16] подробно описаны начальная история развития этого способа и попытки авторов его усовершенствовать. Он назывался двухмерной транскраниальной эхографией или ультразвуковой эхотомографией ГМ [15, 16]. Л.Б. Лихтерман писал: «Широкое внедрение в практику ультразвуковой томографии — бескровного и безболезненного метода экспресс-диагностики, овладеть которым может каждый врач, — одна из актуальных задач нейрохирургии в масштабах страны» [16]. Однако, недостатки УЗИ-аппаратов и быстрое развитие КТ и МРТ привели к прекращению исследований в этом направлении. Итог этого периода развития метода подвел в 1978 г. американский невролог и нейрорентгенолог W. Oldendorf: «Если бы не было костей черепа, то ГМ стал бы идеальным органом для исследования с помощью ультразвука» [19].

С середины 80-х годов прошлого века в связи с появлением нового поколения УЗИ-аппаратов и осознанием недостатков КТ и МРТ (например, невозможность скрининга), интерес к транскраниальному УЗИ ГМ возобновился. Первые исследования периода ренессанса этой технологии стартовали практически одновременно в СССР и в Германии. В нашей стране А.С. Иова с коллегами начали изучать возможности транскраниальной сонографии, основанной на В-режиме сканирования [20, 21]. В дальнейшем этот способ авторы назвали «транскраниальная ультрасонография» (ТУС). Первые результаты этих исследований были представлены на I съезде детских врачей в 1988 г. («Актуальные вопросы педиатрии», г. Кишинев), а в 1997 г. опубликована первая в мире монография, посвященная возможностям и перспективам ТУС в диагностике структурных внутричерепных изменений (СВИ) у детей и подростков [20]. В ней обобщен 10-летний опыт применения ТУС (более 17 тыс. исследований) у детей до 15 лет детскими нейрохирургами и неврологами. Подробно описаны методика проведения ТУС, особенности изображения ГМ в норме и при наиболее частых СВИ (например, кровоизлияниях, гидроцефалии, кистах, опухолях, отеке ГМ), другие

возможности УС (при переломах костей свода черепа, синостозах черепных швов, контрастировании внутричерепных полостей, интраоперационной навигации), отмечены перспективы визуализации церебральных сосудов. Особенностью ТУС является строгая стандартизация. Каждый режим сканирования имеет свой анатомический маркер, а сонометрия (третьего и боковых желудочков, срединной линии) проводится в строго определенных условиях (патент РФ) [20, 21]. Это необходимо для мониторинга СВИ [20].

В Германии М. Schoning, G. Becker, U. Bogdahn с коллегами начали изучать другой способ транскраниальной сонографии на основе цветового дуплексного сканирования (сочетания цветового доплеровского картирования и В-режима) [22–27]. Он позволял оценивать сосудистую систему, а также паренхиму ГМ. Этот способ получил название transcranial color-coded duplex sonography (транскраниальная цветовая дуплексная сонография (ТЦДС)) [22–27]. Так, в 1988 г. М. Schoning и соавт. представили результаты обследования 125 детей от 18 месяцев до 18 лет и 9 взрослых. Авторы отметили, что у детей вплоть до 8 лет была возможность визуализации структур ГМ, особенно базальных отделов. Исследование было эффективным даже у подростков и взрослых [22]. Спустя 2 года U. Bogdahn и соавт. сообщили об успешном применении ТЦДС через височные кости в визуализации основных паренхиматозных и сосудистых структур, а также желудочков ГМ у 49 из 52 взрослых пациентов [24]. В 1998 г. вышла в свет монография U. Bogdahn, G. Becker и соавт., посвященная возможностям ТЦДС, где описана эхоархитектоника ГМ в норме и при различных видах СВИ у взрослых [27]. В серии работ G. Seidel и соавт. показаны возможности ТЦДС в визуализации желудочков, внутримозговых гематом, оценке смещения третьего желудочка у взрослых [28–30]. Лишь немногочисленные работы последующих лет были посвящены транскраниальному УЗИ ГМ (в основном в режиме ТЦДС). В 1995 г. G. Becker и соавт. впервые описали феномен «гиперэхогенной черной субстанции» при болезни Паркинсона [31]. В дальнейшем за рубежом транскраниальная сонография развивалась в основном в режиме ТЦДС для оценки церебральных сосудов, а также черной субстанции при болезни Паркинсона. Возможности транскраниальной сонографии при экстрапирамидных заболеваниях подробно описаны в монографии С.Н. Иллариошкина и соавт. [32].

В последние годы за рубежом возрос интерес к оценке паренхимы ГМ с помощью транскраниального УЗИ [33–43]. В обзоре А. Cardozo и соавт. отмечено, что сейчас возможно прикроватное УЗИ практически всех участков тела у детей и взрослых, а ГМ традиционно исключался из-за сложившегося мнения о непроницаемости костей черепа. Тем не менее, через височную кость в В-режиме можно визуализировать срединную линию (третий желудочек), ядра базальных ганглиев, средний мозг и боковые желудочки [43].

Neuro-POCUS (история и основы). Только в последние годы стали появляться работы, посвященные перспективам POCUS в нейромедицине, преимущественно при критических состояниях [1, 2, 43–49]. Возникло понятие «УС с головы до пят» (head to toes ultrasound), обозначающее УЗИ ключевых анатомических структур (легких, сердца, брюшной полости и сосудов, а также ГМ) [47, 48]. При этом рассматриваются 2 способа краниальной УС: а) ТЦДС для диагностики нарушений церебральной гемодинамики, смещения срединной линии, внутричерепного кровоизлияния и гидроцефалии; б) трансорбитальная УС с измерением диаметра оболочки зрительного нерва (ДОЗН) для выявления внутричерепной гипертензии [47–49]. В 2021 г. опубликованы рекомендации Европейского общества интенсивной терапии для реаниматологов общего и нейрореанимационного профиля по проведению «УС с головы до пят». Для церебральных сосудов рекомендована ТЦДС, а в отношении оценки паренхимы ГМ и смещения срединной линии в В-режиме, а также измерения ДОЗН консенсус достигнут не был [48]. Лишь единичные работы показывают роль УС в профилактической нейромедицине, например, для мониторинга бессимптомных кист эпифиза у молодых пациентов [33].

В 2022 г. для развития концепции POCUS в неврологии создана международная рабочая группа. В ее состав вошли специалисты по нейросонологии Европейской академии неврологии, Европейского общества нейросонологии и церебральной гемодинамики, а также Европейских референс-центров по нейросонологии [1]. Ими предложено понятие Neuro-POCUS для фокусированных УЗИ при болезнях нервной системы, которые могут применяться в любых условиях: в стационаре (отделениях реанимации, интенсивной терапии, неврологии, нейрохирургии, инсультом отделении), вне стационара (поликлиниках, консультативно-диагностических центрах, на дому, в машине скорой помощи, в вертолете), в отдаленном населенном пункте. В идеале Neuro-POCUS должен выполнять врач с опытом работы в неврологии и нейросонологии. Иначе необходимо сотрудничество нескольких специалистов (например, невролога или нейрохирурга со специалистом ультразвуковой диагностики) [1]. Согласно отчету этой рабочей группы для диагностики цереброваскулярной патологии применяется ТЦДС, а для визуализации паренхимы ГМ, ДОЗН и периферических нервов — сонография в В-режиме. При этом, состояние паренхимы ГМ оценивается по смещению срединной линии и ширине третьего желудочка [1].

Важной задачей Neuro-POCUS является совершенствование визуализации ГМ. При открытом родничке она частично решается при чрезродничковом POCUS в В-режиме [45]. Большинство протоколов POCUS не учитывают исследование ГМ через кости черепа [1, 2]. В обзоре J. Caldas и соавт. «POCUS, как включить головной мозг?» проанализированы обновленные зарубежные исследования по эффективности УС в оценке паренхимы ГМ, обсуждаются

вопросы высокой потребности в интеграции этого метода в протоколы POCUS [46].

Применение УЗИ в практической нейромедицине (отечественный вклад). За много лет до начала международного проекта NeuroPOCUS на кафедре детской невропатологии и нейрохирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (с 2011 г. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова) проводились исследования по применению УС-клиницистами (нейрохирургами, неврологами, неонатологами) в каждодневной практике с реализацией принципов «ультразвук в руках клинициста», «ультразвук в нужное время и в нужном месте», «ультразвук у постели больного». Почти 30 лет изучаются возможности ТУС у детей и взрослых. Для обозначения одновременного клинического и сонографического обследования пациента врачом-клиницистом при патологии нервной системы было предложено понятие «клинико-сонографический осмотр» (КСО) [20, 50]. Поэтому понятия «КСО» и Neuro-POCUS являются вариантами одной и той же концепции. Первое предложено в отечественной литературе в 1997 г. [20, 50], а второе — в 2022 г. в англоязычной литературе [1, 2]. КСО при патологии нервной системы включает набор способов УЗИ различных отделов нервной системы (ГМ, черепа, зрительного нерва, позвоночника, спинного мозга и др.) для диагностики и мониторинга структурных изменений, а также сопровождения инвазивных манипуляций и нейрохирургических операций. Какой из этих способов применить решает клиницист. КСО позволяет повысить возможности персонализации в нейромедицине (в том числе в отношении целесообразности и объема применения экспертной нейровизуализации). Предложена модифицированная шкала комы Глазго (шкала комы Глазго/Санкт-Петербург), основанная на одновременной оценке клинических и УЗИ данных [51]. В 2002 г. опубликованы методические рекомендации «Транскраниальная ультрасонография», утвержденные Минздравом РФ [52] и начато обучение врачей различных специальностей методикам УС при заболеваниях нервной системы: ТУС, транскраниально-чрезродничковой УС (ТЧУС), УС костей и швов свода черепа, УС зрительного нерва, спинальной УС, интраоперационной УС.

Неврологами и нейрохирургами выполнены диссертационные работы, в которых доказана эффективность ТУС при наиболее частых и опасных СВИ у детей разного возраста и взрослых (18 диссертаций, 5 — докторские), научные руководители, консультанты — А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Т.Н. Трофимова, А.А. Скоромец). Л.М. Щугаревой и соавт. показана практическая реализация принципа «ультразвук в руках детского невролога» [52, 53]. Исследование С.И. Шапарюка посвящено возможностям ТУС в диагностике СВИ у взрослых, проведено сопоставление ТУС и КТ (МРТ) при различных СВИ у 123 пациентов (от 18 до 85 лет, средний возраст $51 \pm 19,3$ года). Показано, что

Таблица 1

Базисный протокол транскраниальной ультразвукографии

№	Режим сканирования	Маркеры	Сонометрия
1	ТН ₀ слева	Средний мозг, цистерны основания мозга	Ширина левого височного рога (≤ 2 мм)
2	ТН ₁ слева	3 желудочек, шишковидная железа	Ширина 3 желудочка (≤ 5 мм), положение срединной линии
3	ТН ₂ слева	Правый боковой желудочек с сосудистым сплетением, подходящим к прозрачной перегородке	Ширина правого бокового желудочка (1 год — 40 лет: 15 ± 1 мм; > 40 лет: 17 ± 1 мм)
5	ТН ₀ справа	Аналогично этапу 1	Ширина правого височного рога (≤ 2 мм)
6	ТН ₁ справа	Аналогично этапу 2	Положение срединной линии
7	ТН ₂ справа	Левый боковой желудочек с сосудистым сплетением, подходящим к прозрачной перегородке	Ширина левого бокового желудочка (1 год — 40 лет: 15 ± 1 мм; > 40 лет: 17 ± 1 мм)
8	BS ₀ (у детей до 7 лет)	Червь мозжечка, 4 желудочек	—
9	ОН справа и слева (у детей до 7 лет)	Полушария мозжечка	—

Примечание: этапы 1–8 выполняются секторным датчиком 2 МГц, этап 9 — линейным датчиком 5 МГц (при наличии).

Table 1

Basic TUS protocol

Step	Scan mode	Markers	Sonometry
1	ТН ₀ left	Midbrain, basal cisterns	Left temporal horn width (≤ 2 mm)
2	ТН ₁ left	3rd ventricle, pineal gland	3rd ventricle width (≤ 5 mm), midline position
3	ТН ₂ left	Right lateral ventricle with choroid plexus approaching the septum pellucidum	Right lateral ventricle width (1–40 years: 15 ± 1 mm; > 40 years: 17 ± 1 mm)
5	ТН ₀ right	As step 1	Right temporal horn width (≤ 2 mm)
6	ТН ₁ right	As step 2	Midline position
7	ТН ₂ right	Left lateral ventricle with choroid plexus approaching the septum pellucidum	Left lateral ventricle width (1–40 years: 15 ± 1 mm; > 40 years: 17 ± 1 mm)
8	BS ₀ (in children under 7 years old)	Cerebellar vermis, 4th ventricle	—
9	ОН left и right (in children under 7 years old)	Cerebellar hemispheres	—

Note: steps 1–8 are performed by a 2 MHz sector transducer, step 9 by a 5 MHz linear transducer (if equipped).

ТУС визуализирует третий и боковые желудочки (90%), средний мозг (83%), внутреннюю гидроцефалию (100%), супратенториальные опухоли (82%) и кисты (80%). Размеры внутримозговых гематом по ТУС и КТ соответствуют друг другу. Сопоставление ТУС с клинической картиной повышает ее точность (например, при геморрагических инсультах на 20,3%). У 10% взрослых пациентов «акустическое окно» было неэффективным [52, 54].

А.А. Повзун и соавт. привели доказательство того, что диагностическая чувствительность КСО в выявлении травматических СВИ у детей при легкой черепно-мозговой травме составляет 90,0%, диагностическая специфичность — 97,0%, диагностическая эффективность — 94,9% [52, 55]. С 2005 г. начато изучение особенностей проведения ТУС у детей и взрослых портативными УЗИ-аппаратами на базе ноутбука, а с 2019 г. — суперпортативными

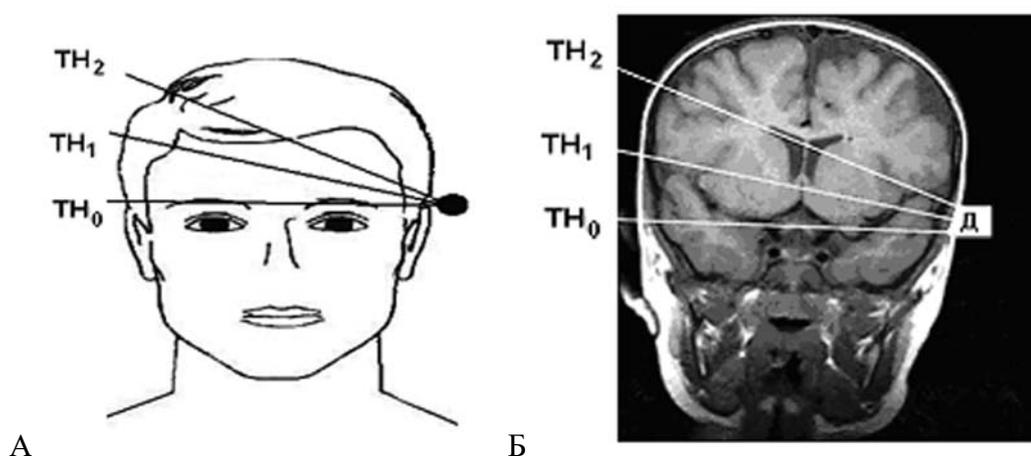


Рис. 1. Базисный протокол транскраниальной ультразвукографии. Схемы ориентации плоскостей сканирования в режимах ТН₀, ТН₁, ТН₂ (д — ультразвуковой датчик). А — по внешним ориентирам. Б — по внутренним ориентирам
Fig. 1. Basic TUS protocol. Schemes of scanning planes orientation in TH₀, TH₁, TH₂ modes (д — ultrasound transducer). А — by external landmarks. Б — by internal landmarks

(карманными) на базе смартфона и планшета [52]. В 2011 г. в Государственном реестре новых медицинских технологий зарегистрирована технология «Пансоноскопия при неотложных состояниях» (ФС 2011/085; А.С. Иова, И.А. Крюкова), основанная на кратких протоколах УС «всего тела», для оценки ГМ рекомендован краткий протокол ТУС [52]. В 2018 г. в «Национальном руководстве по неврологии» впервые ТУС представлена как способ диагностики СВИ у детей и взрослых [56]. В 2024 г. издано «Национальное руководство по детской нейрохирургии», где описаны возможности УС в визуализации паренхимы ГМ у детей различных возрастных

групп, а также варианты решения ряда задач международного проекта NeuroPOCUS [52].

Ниже приводится базисный протокол ТУС [20, 52]. При обозначении режимов сканирования использованы первые буквы соответствующих латинских слов. Сканирование осуществляется через височные точки (точка Т — temporalis) в трех основных горизонтальных плоскостях (H_0 , H_1 , H_2) (режимы TH_0 , TH_1 , TH_2) (рис. 1, 2, табл. 1). Учитывая, что у детей младшего и дошкольного возраста СВИ нередко локализуются субтенториально, дополнительно проводится срединно-сагитальное сканирование через точку Bregma (в области закрывшегося

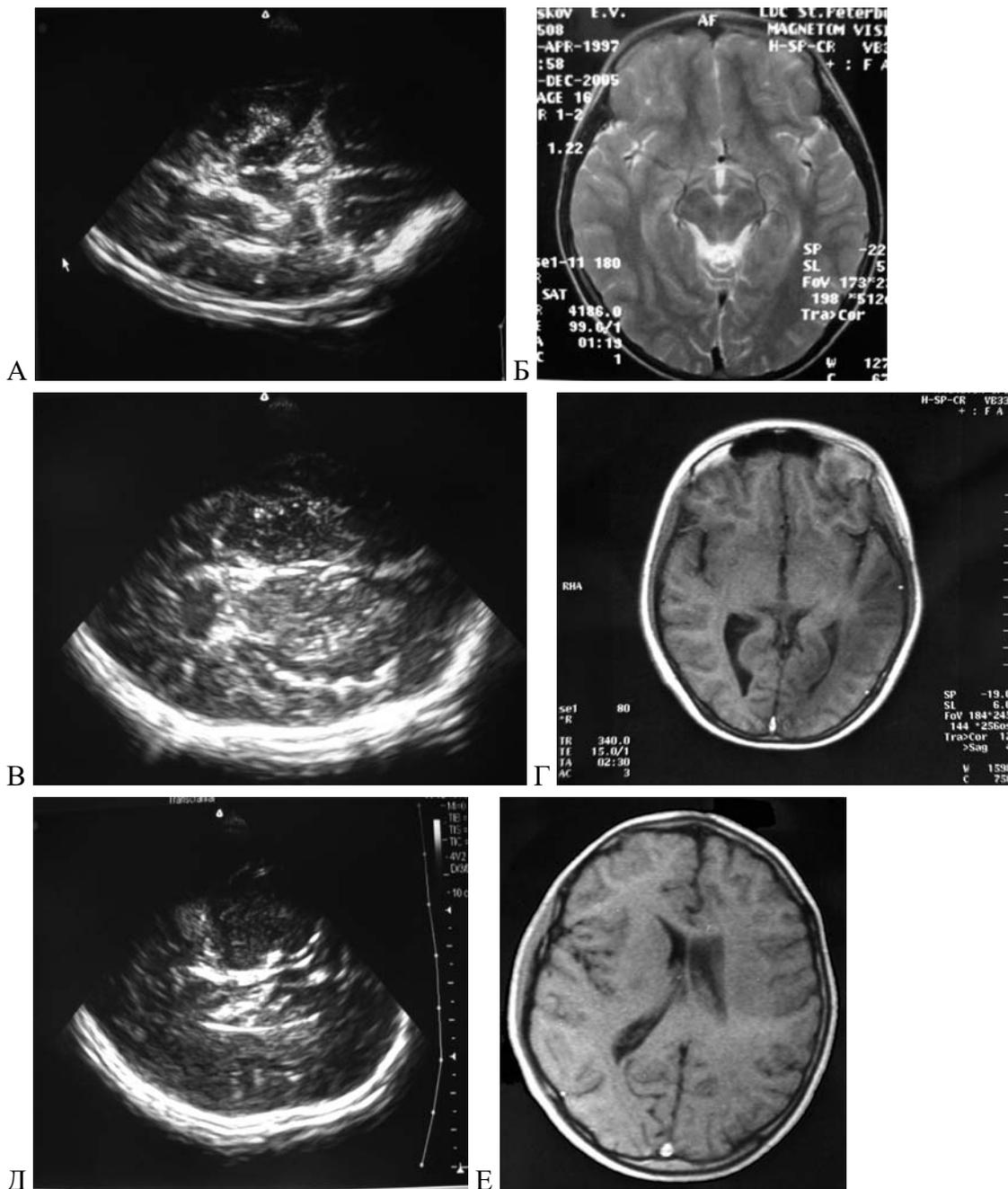


Рис. 2. Сопоставление данных транскраниальной ультразвукографии и магнитно-резонансной томографии. А, В, Д — ТУС в режимах TH_0 , TH_1 , TH_2 . Б, Г, Е — МРТ в идентичных плоскостях

Fig. 2. Comparison of ultrasound and MRI images. А, В, Д — TUS in TH_0 , TH_1 , TH_2 modes. Б, Г, Е — MRI in identical planes

переднего родничка) (режим BS) и горизонтальное сканирование через затылочные точки (режим OH).

Также были изучены возможности УС-навигации при вентрикулярных и люмбальных пункциях, имплантации вентрикулярного катетера ликворосунтирующих систем, а также при стереотаксических операциях [20, 50, 52]. Международный проект Neuro-POCUS [1] эти возможности пока не рассматривает.

УЗИ костей и швов черепа. Важным способом КСО является УС костей и швов свода черепа [57]. В 2022 г. G. Alexandridis и соавт. представили обзор, посвященный сравнению КТ и УС в диагностике переломов костей свода черепа у детей до 18 лет. Было отобрано 7 исследований, УЗИ выполняли врачи скорой помощи. Общие данные ($n = 925$) продемонстрировали чувствительность 91%, специфичность 96%, положительную и отрицательную прогностическую ценность соответственно 88% и 97% [58]. В обзор I. Whittall и соавт. включено 12 исследований (1062 ребенка в возрасте от 4,2 до 7,8 мес.), при синостозах черепных швов специфичность УС колебалась от 86 до 100%, а чувствительность от 71 до 100% [59]. Многие авторы отмечают, что при деформациях черепа у детей до 6 мес. жизни УС является способом визуализации первой линии, ограничивая применение КТ только хирургическими случаями [57–60].

Заключение. Транскраниальная сонография изначально развивалась в двух разных направлениях — в тканевом и сосудистом режимах. Родоначалником тканевого режима являлась Эхо-ЭГ, а сосудистого — спектральная доплерография. В результате эволюции Эхо-ЭГ разработана методика «транскраниальной ультрасонографии» (ТУС). Совершенствование спектральной доплерографии привело к появлению транскраниальной цветовой дуплексной сонографии (ТЦДС). В 2022 г. начался международный проект Neuro-POCUS с целью интеграции УЗИ интересующих отделов нервной системы в клинический осмотр пациента. Рабочей группой этого проекта для цереброваскулярной патологии рекомендована ТЦДС, а для визуализации паренхимы ГМ, ДОЗН и периферических нервов — сонография в В-режиме. При этом, диагностика СВИ базируется на смещении срединной линии и размерах третьего желудочка. Такое решение предполагает применение УЗИ-аппаратов, обеспечивающих дуплексное цветовое картирование и В-режим. Это дорогие аппараты, а технология требует большого опыта врача. ТУС, основанная на В-режиме, значительно проще в исполнении и доступнее, так как может проводиться более простыми УЗИ-аппаратами, даже суперпортативными на базе смартфонов и планшетов. Основные задачи ТУС — раннее выявление и мониторинг наиболее частых и опасных СВИ (опухолей, гематом, кист, гидроцефалии, отека ГМ). Собственные и литературные данные позволяют считать ТУС методом выбора для оценки паренхимы и желудочков ГМ в условиях КСО. При цереброваскулярной патологии преимуществами, безусловно, обладает ТЦДС.

Большое значение УЗИ имеет для экспресс-диагностики переломов костей свода черепа, синостозов черепных швов, внутричерепной гипертензии (по ДОЗН), а также для нейронавигации во время инвазивных манипуляций или операций. Совершенствование способов КСО значительно повысит его значение в различных разделах практической неврологии (от профилактической и плановой до неотложной, в том числе в удаленных регионах).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Valaikiene J., Schlachetzki F., Azevedo E., Kaps M., Lochner P., Katsanos A.H., Walter U., Baracchini C., Bartels E., Skoloudik D. Point-of-Care ultrasound in neurology — report of the EAN SPN/ESNCH/EReNson Neuro-POCUS Working Group. *Ultraschall in Med.* 2022;43:354–366. <https://doi.org/10.1055/a-1816-8548>
2. Sigman E.J., Laghari F.J., Sarwal A. Neuro POCUS. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2024;45(1):29–45. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2023.12.005>
3. Chelikam N., Vyas A., Desai R., Khan N., Raol K., Kavarthapu A., Kamani P., Ibrahim G., Madireddy S., Pothuru S., Shah P., Patel U.K. Past and present of Point-of-Care Ultrasound (PoCUS): a narrative review. *Cureus.* 2023;15(12): e50155. <https://doi.org/10.7759/cureus.50155>
4. Osterwalder J., Polyzogopoulou E., Hoffmann B. Point-of-Care Ultrasound — history, current and evolving clinical concepts in emergency medicine. *Medicina.* 2023;59(12):2179. <https://doi.org/10.3390/medicina59122179>
5. Отдельнов Л.А., Горох О.В. Современные подходы к обучению программам Point-of-care ultrasound. *Медицинское образование и профессиональное развитие.* 2021;12(2):86–94. [Otdelnov L.A., Gorokh O.V. Modern approaches to teaching Point-of-care ultrasound programs. *Medical Education and Professional Development.* 2021;12(2):86–94. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/2220-8453-2021-12-2-86-94>
6. Recker F., Weber E., Strizek B., Gembruch U., Westerway S.C., Dietrich C.F. Point-of-care ultrasound in obstetrics and gynecology. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(4):871–876. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-05972-5>
7. Yamada H., Ito H., Fujiwara M. Cardiac and vascular point-of-care ultrasound: current situation, problems, and future prospects. *J Med Ultrasonics.* 2022;49(4):601–608. <https://doi.org/10.1007/s10396-021-01166-3>
8. Camilo G.B., Abu-Zidan F., Koratala A. Experiences and advances in endocrinology Point-of-Care Ultrasound (POCUS). *Front. Endocrinol.* 2023;13:1094024. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1094024>
9. Hollerlieth K., Vo-Cong M.T., Preuss S., Kemmner S., Stock K.F. Miniaturised ultrasound evaluation at the bedside. *World J Urol.* 2023;41:635–640. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04018-y>
10. Flores S., Su E., Moher J., Adler A.C., Riley A.F. Point-of-Care Ultrasound in pediatrics: A review and update. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2024;45(1):3–10. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2023.12.002>
11. Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В., Барбараш О.Л., Берштейн Л.Л., Богачев В.Ю., Воевода М.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Имаев Т.Э., Коновалов Г.А., Космачева Е.Д., Лобастов К.В., Митькова М.Д., Никифоров В.С., Ротарь О.П., Сучков И.А., Явелов И.С., Митьков В.В., Акчурин Р.С., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(7):3333. [Balakhonova T.V., Ershova A.I., Ezhov M.V., Barbarash O.L., Bershtein L.L., Bogachev V.Yu., Voevoda M.I.,

- Genkel V.V., Gurevich V.S., Duplyakov D.V., Imaev T.E., Konovalov G.A., Kosmacheva E.D., Lobastov K.V., Mitkova M.D., Nikiforov V.S., Rotar O.P., Suchkov I.A., Yavelov I.S., Mitkov V.V., Akchurin R.S., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3333>
12. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Шадеркина А.И. Цифровая трансформация ультразвуковой диагностики. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2022;8(4). 21-45. [Lebedev G.S., Shaderkin I.A., Shaderkina A.I. Digital transformation of ultrasound diagnostics. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2022;8(3):21-45. (In Russ.]. <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2022-8-4-21-45>
13. Hauptmann M., Byrnes G., Cardis E. Bernier M-O., Blettner M., Dabin J., Engels H., Istad T.S., Johansen C., Kaijser M., Kjaerheim K., Journy N., Meulepas J. M., Moissonnier M., Ronckers C., Ronckers C., Thierry-Chef I., Le Cornet L., Jahnen A., Pokora R., de Bacea M.B., Figuerola J., Maccia C., Nordenskjold A., Harbron R. W., Lee C., Simon S.L., de Gonzalez A. B., Schüz J., Kesminiene A. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study. *Lancet Oncology*. 2023;24(1):45-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00655-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00655-6)
14. Водоватов А.В., Гольченко О.А., Мащенко И.А., Алексеева Д.В., Чипига Л.А., Хуторной И.В., Козлова П.В., Труфанов Г.Е., Дружинина П.С., Рыжов С.А., Солдатов И.В. Оценка поглощённых доз в плоде у беременных при компьютерной томографии: систематический обзор. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):170-184. [Vodovатов A.V., Golchenko O.A., Mashchenko I.A., Alekseeva D.V., Chipiga L.A., Khutornoy I.V., Kozlova P.V., Trufanov G.E., Druzhinina P.S., Ryzhov S.A., Soldatov I.V. Evaluation of fetal absorbed doses from computed tomography examinations of pregnant patients: A systematic review. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):170-184. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17816/DD472150>
15. Карлов В.А., Карахан В.Б. Ультразвуковая томография головного мозга и позвоночника. Киев: Здоров'я; 1980:178 с. [Karlov V.A., Karakhan V.B. Ultrasound tomography of the brain and spine. Kyiv: Health; 1980:178 p. (In Russ.].
16. Лихтерман Л.Б. Ультразвуковая томография и тепловидение в нейрохирургии. М.: Медицина; 1983: 144 с. [Likhтерman L.B. Ultrasound tomography and thermal imaging in neurosurgery. M.: Medicine; 1983: 144 p. (In Russ.].
17. Leksell I. Echo-encephalography. I. Detection of intracranial complications following head injury. *Acta Chir Scand*. 1956;110(4):301-315.
18. Боголепов Н.К., Иргер Н.М., Гречко В.Е., Скорунский И.А., Зенков Л.Р., Аверочкин А.Н. Клиническая эхоэнцефалография. М: Медицина; 1973: 287 с. [Bogolepov N.K., Irger N.M., Grechko V.E., Skorunskij I.A., Zenkov L.R., Averochkin A.N. Klinicheskaya ekhoencefalografiya. M: Medicina; 1973: 287 s. (In Russ.].
19. Oldendorf W.H. The quest for an image of brain: a brief historical and technical review of brain imaging techniques. *Neurology*. 1978;28(6):517-33. <https://doi.org/10.1212/WNL.28.6.517>
20. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В., Паутницкая Т.С. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы): Ультрасонографический атлас. СПб.: Петровский и Ко; 1997: 160 с. [Iova A.S., Garmashov Yu.A., Andrushchenko N.V., Pautnitskaya T.S. Ultrasonography in neuropediatrics (new opportunities and prospects): Ultrasonographic atlas. St. Petersburg: Petrovsky and Co.; 1997: 160 p. (In Russ.].
21. Патент РФ на изобретение № 2125401 от 27.01.1999 г. Иова А.С., Гармашов Ю.А. Способ оценки состояния головного мозга. [RF patent for invention № 2125401/27.01.1999 Iova A.S., Garmashov Yu.A. Method for assessing the state of the brain. (In Russ.]. <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/en?ty=29&docid=2125401>
22. Schöning M., Grunert D., Stier B. Transkranielle real-time-sonographie bei kindern und jugendlichen, ultraschall anatomie des gehirns. *Ultraschall Med*. 1988;9(6):286-92. [Schöning M., Grunert D., Stier B. Transcranial real-time sonography in children and adolescents, ultrasound anatomy of the brain. *Ultraschall Med*. 1988;9(6):286-92. (In Germ.]. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1011645>
23. Schöning M., Grunert D., Stier B. Transkranielle duplex-sonographie durch den intakten knochen: ein neues diagnostisches verfahren. *Ultraschall Med*. 1989;10(2):66-71. [Schöning M., Grunert D., Stier B. Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure. *Ultraschall Med*. 1989;10(2):66-71. (In Germ.]. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1005964>
24. Bogdahn U., Becker G., Winkler J., Greiner K., Perez J., Meurers B. Transcranial color-coded real-time sonography in adults. *Stroke*. 1990;21:1680-1688. <https://doi.org/10.1161/01.str.21.12.1680>
25. Becker G., Perez J., Krone A., Demuth K., Lindner A., Hofmann E., Winkler J., Bogdahn U. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1992;31:420-428. <https://doi.org/10.1227/00006123-199209000-00006>
26. Becker G., Krone A., Koulis D., Lindner A., Hofmann E., Roggendorf W., Bogdahn U. Reliability of transcranial colour coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology*. 1994;36(8):585-90. <https://doi.org/10.1007/BF00600414>
27. Bogdahn U., Becker G., Schlachetzki F. Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts. 1998: 424 p.
28. Seidel G., Kaps M., Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke*. 1993;24:1519-27. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.10.1519>
29. Seidel G., Kaps M., Gerriets T., Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*. 1995;5(2):105-108. <https://doi.org/10.1111/jon199552105>
30. Seidel G., Gerriets T., Kaps M., Missler U. Dislocation of the third ventricle due to space-occupying stroke evaluated by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging*. 1996;6:227-230. <https://doi.org/10.1111/jon199664227>
31. Becker G., Seufert J., Bogdahn U., Roggendorf W., Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*. 1995;45(1):182-184. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.1.182>
32. Иллариошкин С.Н., Четчин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. Москва: АТМО; 2014: 176 с. [Illarioshkin S.N., Chechetkin A.O., Fedotova E.Yu. Transcranial sonography for extrapyramidal diseases. Moscow: ATMO; 2014: 176 p. (In Russ.].
33. Harrer J.U, Klötzsch C., Oertel M.F., Möller-Hartmann W. Sonographic detection and follow up of an atypical pineal cyst: a comparison with magnetic resonance imaging. Case report. *J Neurosurg*. 2005;103(3):564-6. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0564>
34. Oliveira R. A., de Oliveira L.M., Paiva W. S., de Sá Malbouisson L. M., Teixeira M. J., Bor-Seng-Shu E. Comparison between brain computed tomography scan and transcranial sonography to evaluate third ventricle width, peri-mesencephalic cistern, and sylvian fissure in traumatic brain-injured patients. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:44. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00044>
35. Robba C., Gof A., Geeraerts T., Cardim D., Gabriele V.M., Park C.S., Sarwal A., Padayachy L., Rasulo F., Citerio G. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles

- and clinical applications. A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45:913–927. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05610-4>
36. Caricato A., Ioannoni E., Gelormini C. Is it really third ventricle? A pitfall in the diagnosis of hydrocephalus by brain ultrasound. *Neurocrit Care.* 2020;33:844–846. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01060-9>
37. Hakim S.M., Abdellatif A.A., Ali M.I., Ammar M.A. Reliability of transcranial sonography for assessment of brain midline shift in adult neurocritical patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica.* 2021;87(4):467–475. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14624-8>
38. Kapoor S., Offnick A., Allen B., Brown P.A., Sachs J.R., Gurcan M.N., Pinton G., D'Agostino R., Bushnell C., Wolfe S., Duncan P., Asimos A., Sarwal A. Brain topography on adult ultrasound images: Techniques, interpretation, and image library. *J Neuroimaging.* 2022;32:1013–1026. <https://doi.org/10.1111/jon.13031>
39. Allen B.C., Kapoor S., Anzalone A., Mayer K.P., Wolfe S.Q., Duncan P., Asimos A.W., D'Agostino R., Winslow J.T., Sarwal A. Transcranial ultrasonography to detect intracranial pathology: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging.* 2023;33:333–358. <https://doi.org/10.1111/jon.13087>
40. El Adiou G., Ettouhami B., Haimour Y. Transcranial sonographic measurement of the third ventricle to detect hydrocephalus in children population: Correlation to computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 2023;51(6):995–1000. <https://doi.org/10.1002/jcu.23477>
41. Gupta H., Patel S.K., Bhoraniya A.I., Malaviya N.B., Parikh R., Pancholi K. Application of transcranial sonography for the assessment of brain midline shift in patients presenting with suspected intracranial pathology to the emergency department of a tertiary care hospital in central gujarat, India. *Cureus.* 2024;16(1):e52561. <https://doi.org/10.7759/cureus.52561>
42. Robba C., Poole D., Citerio G., Taccone F.S., Rasulo F.A. Brain ultrasonography consensus on skill recommendations and competence levels within the critical care setting. *Neurocrit Care.* 2020;32(2):502–511. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00766-9>
43. Cardozo A. Point of care B mode ultrasound in Neurological Emergencies. *Medical Research Archives.* 2021;9(6):1–12. <https://doi.org/10.18103/mra.v9i6.2443>
44. Sarwal A., Patel Y., D'Agostino R., Brown P., Wolfe S.Q., Bushnell C., Glass C., Duncan P. Exploratory study to assess feasibility of intracranial hemorrhage detection by point of care cranial ultrasound. *The Ultrasound Journal.* 2022;14:40 <https://doi.org/10.1186/s13089-022-00289-z>
45. Camilo G.B., Toledo G.C., Olímpio H.J., Dias E.N., Oliveira B.D.L., Ferreira J.P., Mendes P.D.F.B., Bastos M.G. Teaching point-of-care transfontanellar ultrasound for pediatricians and medical students. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(6):651–657. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.01.006>
46. Caldas J., Rynkowski C.B., Robba C. POCUS, how can we include the brain? An overview. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022;2:55. <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00082-3>
47. Messina A., Robba C., Bertuetti R., Biasucci D., Corradi F., Mojoli F., Mongodi S., Rocca E., Romagnoli S., Sanfilippo F., Vetrugno L., Cammarota G. Head to toe ultrasound: a narrative review of experts' recommendations of methodological approaches. *J Anesth Analg Crit Care.* 2022;2:44. <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00072-5>
48. Robba C., Wong A., Poole D., Ashraf A.T., Arntfield R.T., Chew M.S., Corradi F., Doufle G., Goffi A., Lamperti M., Mayo P., Messina A., Mongodi S., Narasimhan M., Puppo C., Sarwal A., Slama M., Taccone F.S., Vignon P., Vieillard-Baron A. Basic ultrasound head — to — toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2021;47:1347–67. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06486-z>
49. Pansell J., Bell M., Rudberg P., Friman O., Cooray C. Optic nerve sheath diameter measurement by ultrasound: Evaluation of a standardized protocol. *J Neuroimaging.* 2022;32(1):104–110. <https://doi.org/10.1111/jon.12936>
50. Перинатальная нейрохирургия. Основы оптимальной медицинской помощи. Под ред. А.С. Иова. СПб.: ООО «Человек»; 2015:198 с. [Perinatal neurosurgery. Fundamentals of optimal medical care. Ed. A.S. Iova. St. Petersburg: LLC “Chelovek”; 2015:198 p. (In Russ.)]
51. Иова А. С., Гармашов Ю. А., Щугарева Л. М., Паутницкая Т.С. Особенности нейромониторинга при диагностике коматозных состояний у детей (шкала комы Глазго — Санкт-Петербург и ее возрастные модификации). *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2003;1:41–48. [Iova A. S., Garmashov YU. A., Shchugareva L. M., Pautnickaya T.S. Features of neuromonitoring in the diagnosis of comatose states in children (Glasgow Coma Scale — St. Petersburg and its age modifications). *Pediatric Neurosurgery and Neurology.* 2003;1:41–48. (In Russ.)]
52. Детская нейрохирургия: Национальное руководство. Под ред. К.А. Самочерных. СПб: ПЗР;2024: 576 с. [Pediatric neurosurgery: National guidelines. Ed. K.A. Samochernykh. SPb: PZR; 2024: 576 p. (In Russ.)]
53. Щугарева Л.М., Иова А.С., Неустроева И.О., Зайцева М.В. Клинико-интраскопическая оценка при urgentных состояниях у детей. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2013;4:45–52. [Schugareva L.M., Iova A.S., Neustroeva I.O., Zaitseva M.V. Clinical and intrascopic estimate for urgent neurological condition in children. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery.* 2013;4:45–52. (In Russ.)]
54. Иова А.С., Шапарюк С.И., Крюков Е.Ю., Епифанов И.Н., Павлов О.А. Оценка возможностей транскраниальной ультразвукографии в диагностике острых нарушений мозгового кровообращения у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(21):30–36. [Iova A.S., Shaparyuk S.I., Kryukov E.Yu., Epifanov I.N., Pavlov O.A. Assessment of implication of transcranial ultrasonography in the diagnostics of acute disturbances of cerebral blood circulation in adults. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;107(21):30–36. (In Russ.)]
55. Повзун А.А., Щугарева Л.М., Иова А.С. Повышение эффективности клинико-неврологической оценки в выявлении травматических внутричерепных осложнений у детей при легкой черепно-мозговой травме. *Педиатр.* 2018;9(3):28–33. [Povzun A.A., Shchugareva L.M., Iova A.S. Increasing of assessment effectiveness of neurological evaluation in detection traumatic intracranial injuries in children with clinical criteria of mild traumatic brain injury. *Pediatrician.* 2018;9(3):28–33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9328-33>
56. Стулин И.Д., Солонский Д.С., Труханов С.А. Ультразвуковые методы исследования. В кн: Неврология: национальное руководство. Том 1. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: С. 60–82. [Stulin I.D., Solonskij D.S., Truhanov S.A. Ul'trazvukovye metody issledovaniya. V kn:Neurology: national guidelines. Volume 1. Ed. Guseva E.I., Konovalova A.N., Skvortsova V.I., Gekht A.B. M.: GEOTAR-Media; 2018: P. 60–82 (In Russ.)]
57. Крюкова И.А., Иова А.С., Крюков Е.Ю., Кулиева Р.С. Ультрасонография черепа и скальпа у детей: обзор. *Лучевая диагностика и терапия.* 2023;14(3):7–17. [Kriukova I.A., Iova A.S., Kryukov E.Yu., Kulieva R.S. Skull and scalp ultrasound in children: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2023;14(3):7–17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-3-7-17>
58. Alexandridis G., Verschuuren E.W., Rosendaal A.V., Kanhai D.A. Evidence base for point-of-care ultrasound (POCUS) for diagnosis of skull fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2022;39:30–36. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-209887>

ОБЗОРЫ

59. Whittall I., Lambert W.A., Moote D.J., Bookland M.J., Martin J.E., Hughes C.D., Hersh D.S. Postnatal diagnosis of single-suture craniosynostosis with cranial ultrasound: a systematic review. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:3705–3714. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05301-w>
60. Щербаков А.В., Данилин В.Е., Лetyагин Г.В., Ким С.А., Лебединский В.Г., Андрушкевич О.М. Ультразвуковое исследование швов черепа как мера снижения лучевой нагрузки в диагностике краниосиностозов у детей раннего возраста. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2022;86(2):64-70. [Shcherbakov A.V., Danilin V.E., Letyagin G.V., Kim S.A., Lebedinsky V.G., Andrushkevich O.M. Cranial suture ultrasound for reducing radiation exposure in diagnosis of craniosynostosis in young children. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022;86(2):64-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20228602164>

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

РОЛЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ХОДЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Корсунская Л.Л., Агеева Е.С., Ларина Н.В.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме

Результаты исследования динамики концентрации нейротрофических факторов (НТФ) в крови пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) после применения методики «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер-экзокисть» с биологической обратной связью продемонстрировали снижение уровня НТФ на 10-й день после проведения реабилитационных тренингов, что сопровождалось улучшением двигательных, когнитивных функций и эмоционального статуса пациентов. При этом различные НТФ продемонстрировали разный уровень изменения концентрации. Проведен анализ литературы, посвященной механизмам влияния НТФ на процессы нейропластичности. В обзоре представлены результаты исследований механизмов влияния НТФ на различные функции мозга и способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Анализ данных литературы свидетельствует об активном вовлечении НТФ в механизмы функциональной перестройки и их возможной роли в восстановлении двигательной активности у детей с ДЦП, положительном влиянии на когнитивные функции и эмоциональный статус.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, детский церебральный паралич, восстановительная терапия, экзокисть

Для цитирования: Корсунская Л.Л., Агеева Е.С., Ларина Н.В. Роль нейротрофических факторов в ходе восстановительной терапии у пациентов с детским церебральным параличом. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):23–30. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-23-30

Для корреспонденции: Корсунская Л.Л., e-mail: neurocrimea@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Республики Крым №22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>.

Информация об авторах:

Корсунская Л.Л., <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>, e-mail: neurocrimea@mail.ru

Агеева Е.С., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Ларина Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>, e-mail: n.v.larina@mail.ru

THE ROLE OF NEUROTROPHIC FACTORS DURING REHABILITATION THERAPY IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY

Korsunskaya L.L., Ageeva E.S., Larina N.V.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

Abstract

Blood concentration of neurotrophic factors (NTF) in patients with cerebral palsy after the use of the “non-invasive brain-computer-exohand interface” technique demonstrated a decrease in the level of NTFs on the 10th day after rehabilitation training, which was accompanied by an improvement in motor, cognitive functions and emotional status of patients. Moreover, different NTFs demonstrated different levels of concentration changes. The literature base about influence of NTFs on the mechanisms of neuroplasticity was analyzed. The review presents the results of studies on the therapeutic targets of NTFs and their different abilities to penetrate the blood-brain barrier, which apparently explains their participation in the processes of neuroplasticity. Analysis of literature data indicates the active involvement of NTF in the mechanisms of functional restructuring and their possible role in restoring motor activity in children with cerebral palsy, positive effect on cognitive functions and emotional status.

Key words: neurotrophic factors, cerebral palsy, rehabilitation therapy, exohand

For citation: Korsunskaya L.L., Ageeva E.S., Larina N.V. The role of neurotrophic factors during rehabilitation therapy in patients with cerebral palsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):23–30. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-23-30

For correspondence: Korsunskaya L.L., e-mail: neurocrimea@mail.ru

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

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation and Republic of Crimea grant 22-15-20035. <https://rscf.ru/project/22-15-20035>

Information about authors

Korsunskaya L.L., <https://orcid.org/0000-0003-0958-130X>, e-mail: neurocrimea@mail.ru

Ageeva E.S., <https://orcid.org/0000-0003-3770-2965>, e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Larina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6996-4823>, e-mail: n.v.larina@mail.ru

Сокращения: ДЦП — детский церебральный паралич; НИМК — неинвазивный интерфейс мозг-компьютер; НТФ — нейротрофические факторы; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; НТФГМ — нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)); НТ — нейротрофин (neurotrophin (NT)); ФРФ — фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF)); ЦНТФ — цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor (CNTF)), ФРН — фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF)); ИФР — инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor (IGF)); ГНТФ — глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)); MeSH — Medical Subject Headings.

Введение. Детский церебральный паралич является значимой медико-социальной проблемой. Несмотря на то, что существующие в настоящее время методы лечения не позволяют полностью восстановить структуру и функции поврежденных участков мозга, реабилитация нарушенных функций при детском церебральном параличе (ДЦП) является хотя и сложной, но вполне реальной задачей, учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейрональных сетей [1,2]. Большое значение имеет поиск новых реабилитационных методик, которые позволят пациентам данной категории уменьшить проявления спастичности в конечностях, увеличить силу в них и расширить объем имеющихся навыков. В последние годы в реабилитационном лечении детей с ДЦП применяется терапия с использованием различных видов роботизированной техники и технологий, основанных на принципе формирования внешней цепи биологической обратной связи. Так, в основе инновационной методики восстановительного лечения «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер» лежит теория создания устойчивых связей между неповрежденными участками мозга при помощи роботизированных устройств, компенсирующих нарушенные моторные и сенсорные функции организма. Ранее нами было показано, что применение комбинированной методики «неинвазивный интерфейс мозг — компьютер — экзоскелет кисти (НИМК-экзокисть)» (производители комплекса — НПО «Андроидная техника», РНИМУ имени Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН) в реабилитации детей с ДЦП по разработанной нами программе приводит к снижению спастичности мышц, повышению объема движений в паретичной кисти, расширению навыков самообслуживания. Важным положительным клиническим эффектом является одновременное эмоциональное улучшение, причем как у пациентов, так и у родителей, а также когнитивная положительная динамика, выразившаяся, в первую очередь, в повышении устойчивости внимания. Данные эффекты приводили к социальной адаптации детей в детских коллективах, школе, семье, повышению

успеваемости и появлению уверенности в своих силах, веры в будущее [1].

Нами была выдвинута гипотеза, объясняющая вышеуказанные эффекты, согласно которой в ходе реабилитационных тренировок включаются механизмы нейропластичности и нейрорепаляции, «спящие» до начала курса реабилитации, и одним из ведущих звеньев в указанном процессе является участие нейротрофических факторов (НТФ). Концентрация ряда факторов (нейротрофический фактор головного мозга (НТФГМ), нейротрофин — 3 (НТ-3), нейротрофин — 4/5 (НТ-4/5), фактор роста фибробластов (ФРФ-1 и ФРФ-2)) в венозной крови была снижена у детей с ДЦП на 10-й день после курса тренировок с использованием программно-аппаратного комплекса «НИМК-экзокисть-2». Снижение составило 41% для НТ-4/5 и ФРФ-1, 38% для НТФГМ, 33% для ФРФ-2, 16% для НТ-3. В то же время фактор роста нервов (ФРН), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), глиальный нейротрофический фактор (ГНТФ) и цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ) не продемонстрировали достоверного изменения концентрации. У детей из группы сравнения, в лечении которых не был использован комплекс «НИМК-экзокисть-2», изменение концентрации НТФ выявлено не было [1].

Важными являются вопросы, позволяющие определить причины изменения концентрации различных НТФ в периферической крови в ответ на проводимую терапию. Во-первых, необходимо понимать, способны ли НТФ пересекать ГЭБ. Во-вторых, необходимо объяснить дифференцированность вовлечения НТФ в восстановительный процесс в зависимости от их функциональной роли.

Важно отметить, что вопрос соотношения концентрации НТФ в плазме крови и в структурах мозга — ключевой для данного анализа, так как изменение концентрации НТФ в периферической крови при возможности пересечения ими гематоэнцефалического барьера дает право говорить об их участии в механизмах восстановления. К сожалению, прижизненное определение корреляции изменения концентрации НТФ в различных структурах головного мозга с изменением сывороточного содержания таковых при проведении терапевтических и реабилитационных мероприятий *in vivo*, что позволило бы с полной уверенностью говорить о степени вовлеченности НТФ в процесс функционального восстановления, не представляется возможным. Все работы, посвященные изучению динамики содержания НТФ, могут полагаться на временное соотношение и соответствие клинических результатов и биохимических сдвигов концентрации НТФ в периферической крови.

В связи с вышесказанным важным является патогенетическое обоснование участия НТФ в процессе многокомпонентной функциональной перестройки на основе имеющихся на сегодняшний день данных. Изучение изменения содержания НТФ в периферической крови после курса восстановительных тренировок у детей с ДЦП ранее не проводилось,

поэтому в нашей работе мы проанализировали данные различных предыдущих исследований *in vitro* и *in vivo*, позволяющие ответить на поставленные вопросы и обосновать полученные результаты.

Цель работы — анализ данных литературы, посвященной механизмам влияния НТФ на процессы нейропластичности. В обзоре представлены результаты исследований механизмов влияния НТФ на различные функции мозга и способности НТФ проникать через ГЭБ.

Материал и методы. Поиск и обзор результатов исследований был проведен на основании использования критериев PRISMA, 2020 [3]. Для систематического обзора публикаций использовали базы данных PubMed, Medline, Web of Science, eLibrary.Ru и КиберЛенинка (далее в статье будет применено общее название «базы данных»). Поиск проводили среди публикаций, представленных на русском и английском языках, период поиска — с 1 января 1990 г. по 31 декабря 2023 г. Для поиска информации в eLibrary.Ru и КиберЛенинке были использованы ключевые слова: «детский церебральный паралич», «нейротрофические факторы», для поиска словосочетаний при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводился с внесением в диалоговое окно сочетания слов «детский церебральный паралич» и «нейротрофические факторы». Дополнительно использовались термины «гематоэнцефалический барьер» (brain-blood barrier), названия отдельных НТФ.

В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам (Cerebral Palsy и Neurotrophic Factors).

Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовались операторы «или» (любое из ключевых слов), «и» (совокупность всех ключевых слов). Для поиска в базе данных Web of Science применение MeSH, как это возможно в PubMed/Medline, не предусмотрено. Были использованы аналогичные англоязычные ключевые слова с операторами «или» (любое из ключевых слов).

При поиске публикаций с использованием различных баз данных часть фильтров в них была идентичной. Дополнительными фильтрами лимитировали поиск исследований, изучавших детей в возрасте до 1 года и старше 18 лет. В базе данных Web of Science кроме используемых ключевых слов, ограничивали поиск типом публикации, используя фильтр «статья». В базе данных eLibrary.Ru в диалоговом окне «где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статья в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru». В базе данных «КиберЛенинка» использовали критерии поиска — ключевые слова на русском языке.

Поэтапный алгоритм поиска исследований, соответствующих теме обзора, представлен на рис. 1.

НТФ и гематоэнцефалический барьер. Вопрос соотношения уровней НТФ в головном мозге и периферической крови напрямую зависит от возможности прохождения ими ГЭБ.

НТФ образуются не только в головном мозге, но и в других тканях-мишенях, свое действие осуществляют через внутриклеточные системы передач

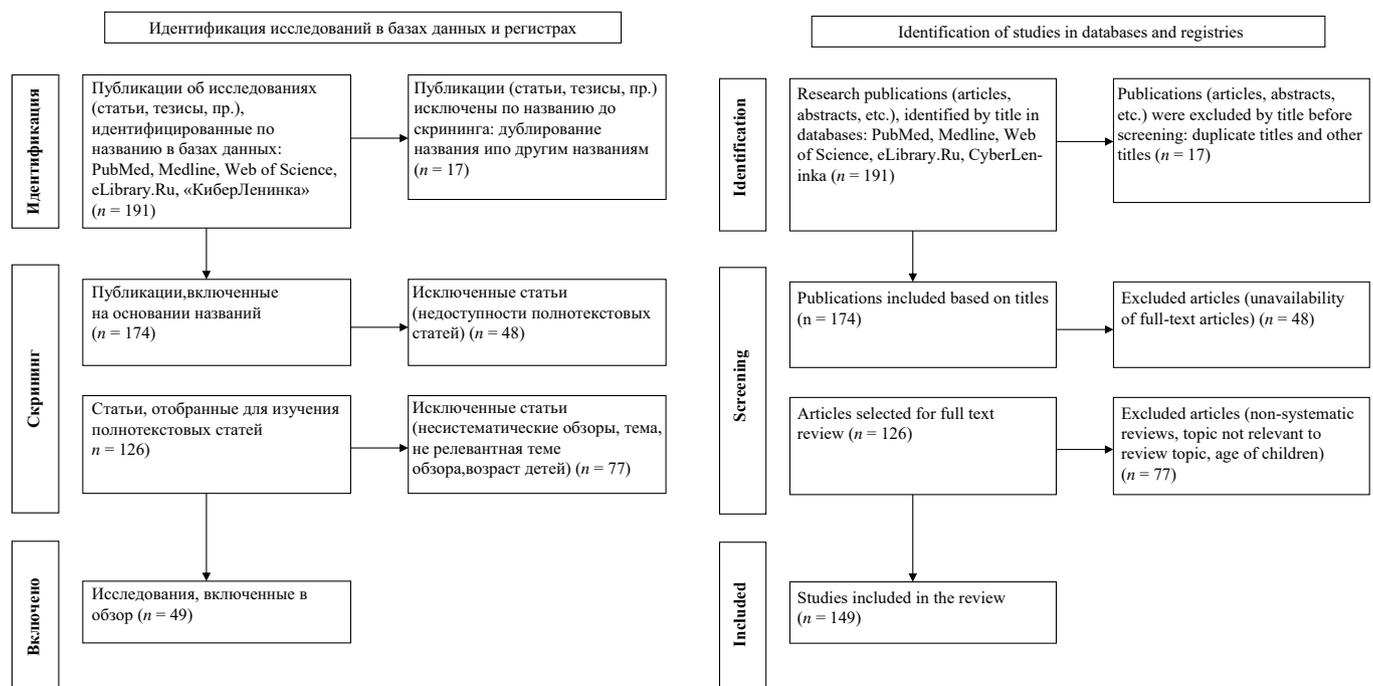


Рис. 1. Блок-схема алгоритма поиска публикаций (использован макет PRISMA) [3]
Fig. 1. Block diagram of the publication search algorithm (PRISMA layout was used) [3]

при взаимодействии с рецепторами, показывая широкий спектр биологических эффектов [4]. Динамика их образования и содержания в периферической крови свидетельствует как об утилизации тканями, так и о степени проникновения через ГЭБ. Долгое время считалось, что крупные молекулы плохо проникают через защитные механизмы плотных контактов. Однако, в последние годы появились работы на животных, в которых проникновение нейротрофинов через ГЭБ оценивалось при помощи радиоактивных изотопов, и данная возможность была продемонстрирована [5–11].

Имеются сообщения о положительной корреляции между уровнями периферического белка НТФГМ и его уровнями в головном мозге у грызунов, что позволяет полагать, что периферические уровни НТФРМ могут отражать уровни НТФГМ в головном мозге. Методом меченых изотопов была исследована способность НТФГМ пересекать ГЭБ. НТФГМ оставался в крови до 60 минут после внутривенного введения и имел ранний и быстрый приток в мозг с признаками агрегации. К 10-й минуте большая часть НТФГМ, секвестрированного корой головного мозга, была связана с паренхимой, а не с эндотелиальными клетками, демонстрируя прохождение через ГЭБ. После интрацеребровентрикулярной инъекции отток BDNF из мозга в кровь происходил со скоростью, сходной со скоростью реабсорбции спинномозговой жидкости, и не было обнаружено признаков самоторможения. Авторами был сделан вывод о том, что интактный НТФГМ в периферическом кровообращении активно пересекает ГЭБ, и существует мощная транспортная система, обеспечивающая его диффузию [5]. Исследования на животных также показали, что уровни циркулирующего НТФГМ связаны с уровнями данного нейротрофина в ткани гиппокампа, снова демонстрируя, что показатель его концентрации в крови может быть потенциальным маркером уровня в головном мозге [6]. Ряд работ показывает, что ФРН в меньшей степени проникает через ГЭБ [7].

Пептиды ФРФ в головном мозге регулируют множество метаболических, поведенческих и компенсаторных процессов. Являясь многофункциональными пептидами, присутствующими с пространственно-временными вариациями в нейронах, глии и микроциркуляторном русле ЦНС, ФРФ играют жизненно важную роль в развитии мозга, поддержании его структурной целостности и прогрессировании некоторых нейродегенеративных заболеваний. Пептиды ФРФ-1 (кислые) и ФРФ-2 (основные) могут проникать через три основных транспортных интерфейса в ЦНС: через ГЭБ, сосудистое сплетение и эпендимальную стенку. Проникновение экзогенного ФРФ через ГЭБ может быть ускоренным для усиления нейропротекции во время ишемии и травмы, а также для стимуляции нейрогенеза [8].

Показана возможность проникновения ИФР-1 из крови в мозг, фиксируя изотопы в мозге после периферического введения [9]. Те же авторы в другой работе показали, что ЦНТФ быстро проникает

через ГЭБ со скоростью проникновения (K_i) $4,60 (\pm 0,78) \times 10^{-4}$ мл/г·мин, что значительно быстрее, чем у использованного в данной работе контроля (^{99m}Tc -альбумина). Таким образом, результаты исследований показывают, что ЦНТФ насыщается при транспорте через ГЭБ из крови в головной мозг [10].

Проницаемость ГЭБ различается у отдельных нейротрофинов. Проведено сравнение проницаемости различных нейротрофических факторов (ФРН, НТ-3 и НТ-5) через ГЭБ у здоровых взрослых крыс путем количественного определения произведения коэффициента проницаемости на площадь поверхности (PS) после поправки на остаточную плазму, объема (V_p), занимаемого белком в капиллярном русле эндоневрия или различных отделах мозга. В канюлированные плечевые вену и артерию вводили болюсную инъекцию с использованием белка, йодированного двумя радиоактивными изотопами йода ($I-125$ vs $I-131$), для раздельного определения значений PS и V_p . Вымывание из плазмы показало уменьшение периода полувыведения в следующем порядке: НТФГМ < НТ-3 < ЦНТФ < ФРН. Таким образом, доказано, что члены семейства нейротрофинов могут пересекать ГЭБ мышей *in vivo* и достигать паренхимы головного мозга, причем степень и скорость пенетрации различаются [11].

Проанализированы результаты исследований, которые могут объяснить дифференцированность изменения концентрации НТФ, полученную в нашей работе. Имеются данные, показывающие в экспериментах на животных с мечеными изотопами, что наиболее отреагировавшие в нашем исследовании нейротрофины НТФГМ, ФРФ-1/2, НТ-3/4 могут проникать через ГЭБ. В то же время, по имеющим те же свойства пересечения ГЭБ ЦНТФ, ИФР-1 мы не получили достоверной динамики. Необходимо подчеркнуть, что подобных исследований немного, а сравнительные работы по степени и скорости их проникновения единичны и не охватывают всего спектра молекул.

Влияние НТФ на изучаемые функции. Нельзя исключить, что функциональные особенности и различия нейротрофинов также играют роль в их дифференцированном реагировании. В процессе тренировок наиболее существенная положительная динамика отмечалась в трех функциональных системах: двигательной, когнитивной и эмоциональной сферах. Имеется доказательная база возможности вовлечения нейротрофинов НТФГМ, ФРФ-1, ФРФ-2, НТ-3, НТ-4/5 в перестройку данных систем.

Исследования, касающиеся связи нейротрофинов с двигательными функциями, ограничены. Тем не менее, в ряде работ продемонстрировано влияние основных НТФ и на моторную кору, и на нисходящие пути [12–22].

В обзорной статье [12] показано, что каждый из нейротрофинов может способствовать в разной степени выживанию очищенных моторных нейронов *in vitro*. Интересно и важно, что в этой работе

подчеркнуто, что ФРН продемонстрировал наименьший эффект.

До недавнего времени считалось, что результаты исследований отражают функциональную избыточность, то есть существовала концепция, согласно которой любой двигательный нейрон имеет доступ к множеству трофических факторов *in vivo*. Подтверждением этого факта может считаться то, что подавляющее большинство моторных нейронов у мышей, лишенных какого-либо одного из НТФ, не было повреждено. Однако новые данные убедительно свидетельствуют о том, что разные пулы моторных нейронов зависят от разных трофических факторов, и что существует большое разнообразие этой зависимости [13].

Нейропротекторные эффекты НТФГМ распространяются на кортикоспинальную двигательную систему. Lu P. и соавт. обнаружили, что пересадка секретирующих НТФГМ фибробластов в аспирационное поражение участка коры увеличивает выживаемость двигательных нейронов в спинном мозге [14]. Нейропротекторные эффекты НТФГМ также наблюдались в первичной моторной коре после поражения спинного мозга на уровне Th9 и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, сконструированных для секреции НТФГМ [15]. Исследования влияния НТФГМ-секретирующих клеток в месте повреждения показывают, что его защитное действие может осуществляться на большом расстоянии. Это наиболее убедительно продемонстрировано в исследовании, в котором были обнаружены нейропротекторные эффекты в пирамидных нейронах макаки-резус, когда клетки, секретирующие НТФГМ и НТ-3, были имплантированы в место повреждения С7 (расстояние от тела клетки кортикоспинального тракта в коре у макаки-резус до места повреждения — около 10 см) [16]. Через 6 мес. после введения НТФГМ и НТ-3 в зону повреждения С7 исследователи обнаружили как локальные эффекты указанных факторов на рост аксонов, так и дистанционные эффекты факторов роста, отражающиеся в значительном снижении атрофии крупных пирамидных нейронов в первичной моторной коре, вызванной аксонотомией. Дополнительное исследование на модели грызунов показало, что НТФГМ в большей степени, чем НТ-3, опосредует дистанционную защиту нейронов кортикоспинального тракта в мозге. Таким образом, поврежденные нейронные системы ЦНС имеют способность реагировать на введение факторов роста у приматов, как способствуя локальному росту аксонов и предотвращая дегенерацию нейронов, вызванную повреждением, так и на расстоянии. Авторы полагают, что дистанционные кортикальные эффекты спинально вводимых факторов роста могут «подготавливать» нейрон к ответу на экспериментальные методы терапии, способствуя аксональной пластичности и регенерации.

На сегодняшний день НТ-3 является единственным выделенным нейротрофином, который с высокой аффинностью связывается с рецептором TrkC, который экспрессируют нейроны кортикоспинального

тракта. Считается, что содержание НТ-3 является наиболее высоким при формировании ЦНС. Уровни мРНК НТ-3 в ЦНС значительно выше во время развития плода, а затем постепенно снижаются до уровня взрослого [17]. В развивающемся организме данные нейротрофины синтезируются клеткой-мишенью кортикоспинального тракта (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону и связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона; в результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт.

У взрослых крыс локальная инъекция НТ-3 в поврежденный спинной мозг увеличивала спрутинг и регенеративное коллатеральное прорастание перерезанного кортикоспинального тракта [18].

Основные трофические эффекты ФРН наблюдаются в сенсорных нейронах малого диаметра, и клинические испытания были сосредоточены на таких проблемах, как диабетическая или ВИЧ-ассоциированная невропатия. Испытания фазы II с использованием рекомбинантного ФРН человека были многообещающими, с улучшениями, наблюдаемыми в сенсорных компонентах неврологических шкал и среднесуточной оценке боли [19, 20]. В то же время интересным является факт, что в одной работе антагонисты ФРН продемонстрировали положительные результаты после повреждения спинного мозга [21], и в одной — при боковом амиотрофическом склерозе [22].

Передача сигналов НТФГМ/TrkB является ключевым регулятором синаптической пластичности в ЦНС, связанной с когнитивными функциями. НТФГМ и его высокоаффинный рецептор TrkB экспрессируются в кортикальной и гиппокампальной областях и играют важную роль в обучении и памяти. Как показал ряд исследований, ослабленная передача сигналов НТФГМ/TrkB является важнейшей причиной снижения когнитивных функций, связанных и с нормальным старением, и с различными заболеваниями. Система НТФГМ/TrkB может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения когнитивной дисфункции [23].

В 2020 г. был опубликован Кокрановский обзор, оценивающий важность циркулирующих в крови нейротрофинов для когнитивных функций мозга [24]. В исследовании M.F. Egan и соавт. и в других работах было показано, что люди с вариантом гена, который детерминирует неэффективное использование НТФГМ, могут демонстрировать нарушения когнитивных функций. Показано (с использованием функциональной МРТ, МРТ-спектроскопии, введения флюоресцентных белков), что данные эффекты связаны с нарушением функционирования и активации нейронов гиппокампа [25, 26]. Точно так же взрослые с определенными вариантами гена *NTRK3*, кодирующего рецептор с высоким сродством к НТ-3, имеют несовершенную микроструктуру белого вещества [27] и демонстрируют сниженную активацию правого гиппокампа во время выполнения задачи кодирования изображения [28], и это дало основание

полагать, что потенциальные негативные изменения НТ-3 могут неблагоприятно влиять на структуру и когнитивные функции мозга.

Важным является вопрос возможного участия НТФ в формировании положительной эмоциональной реакции ребенка в процессе проводимых тренингов. Необходимо подчеркнуть, что неврологический дефицит присутствовал в жизни ребенка с ДЦП в течение многих лет и неизбежно сформировал у пациента и родственников ощущение безысходности и обреченности по отношению к функциональной неполноценности руки. В процессе тренингов многие дети впервые в жизни научились самостоятельно одеваться, принимать пищу, рисовать. Мы полагаем, что, спровоцировав в процессе тренингов ситуацию «острого стресса», мы смогли вызвать значительный эмоциональный всплеск, который также способствовал положительному эффекту проводимой реабилитации. Влияние НТФ на формирование эмоций и их антидепрессантный эффект были показаны в значительном числе работ [29–40].

НТФГМ относится к молекулам, которые могут играть важную роль в модулировании настроения [29, 30]; аналогичный эффект имеют ФРФ-1 и ФРФ-2 [31]. НТФГМ и серотонинергическая система взаимодействуют друг с другом в ЦНС и совместно модулируют мозговые процессы, играя значимую роль в патогенезе тревоги, депрессии, а также нарушении когнитивных функций у человека [32, 33]. Прямое введение НТФГМ в гиппокамп и средний мозг [34, 35] показало эффекты, подобные антидепрессантам. Несмотря на гетерогенность исследований, во многих работах показано, что уровни НТФГМ в сыворотке в целом ниже у пациентов с депрессией [36–39].

Считается, что НТ-3 играет роль в нейробиологических процессах, связанных с аффективными и тревожными расстройствами. НТ-3 является потенциальной фармакологической мишенью для расстройств настроения из-за его воздействия на моноаминовые нейротрансмиттеры, регуляцию синаптической пластичности и нейрогенеза, усиление передачи сигналов НТФГМ и модуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Есть доказательства того, что существуют ключевые посттранскрипционные РНК-регуляторы гена рецептора нейротрофина-3 при тревожных расстройствах [40].

Необходимо подчеркнуть, что все НТФ в различной степени участвуют в рассмотренных выше функциях, однако у каждого из них имеются свои конкретные механизмы влияния, и вовлеченность их в процессы регуляции различных функциональных систем мозга неодинакова. Таргетная функциональная направленность различных факторов могла иметь значение в дифференцированности динамики их содержания в ходе тренингов.

Ниже приведены литературные данные, которые могут объяснить, почему некоторые из НТФ не показали динамики их концентрации в ходе восстановительного лечения пациентов.

Не отреагировавший достоверным изменением концентрации в ходе нашей работы ИФР-1, называемый также соматомедином, является важнейшим эндокринным посредником действия соматотропного гормона [41]. Он участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста. Уровень ИФР-1 в крови коррелирует также с уровнем половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина [42], была показана роль ИФР-1 в старении организма [43]. Если говорить о возможном терапевтическом действии, то синтетический аналог ИФР-1 утвержден для лечения нарушений роста [44].

ЦНТФ — гипоталамический нейропептид, который является мощным фактором выживания нейронов и олигодендроцитов и может иметь значение для уменьшения разрушения тканей во время воспалительных процессов. ЦНТФ участвует в формировании зрительно-нервного аппарата глаза. Также было показано, что ЦНТФ экспрессируется костными клетками и снижает активность остеобразующих клеток (остеобластов) [45]. Не ожидаемыми оказались результаты исследования на людях, посвященного изучению полезности ЦНТФ для лечения заболеваний двигательных нейронов (бокового амиотрофического склероза). Препарат не улучшил мышечный контроль, при этом ЦНТФ вызывал неожиданную и значительную потерю веса у испытуемых. Считается, что ЦНТФ действует подобно лептину на уровне гипоталамуса, может снижать потребление пищи, не вызывая сигналов голода и связанных с ними стрессовых реакций, участвует в регуляции массы жировой ткани [46].

Главной функцией ГНТФ считается поддержание и выживание дофаминовых нейронов, он может защищать nigrostriарные дофаминергические нейроны в моделях болезни Паркинсона у грызунов и обезьян [47]. В 2019 г. Бристольский университет опубликовал результаты пятилетнего клинического испытания на пациентах, страдающих болезнью Паркинсона, в ходе которого хирурги ввели в череп каждого из 41 участника порт, через который ГНТФ вводился в поврежденную область напрямую. Результаты двойного слепого исследования, в котором половина участников была случайным образом распределена для получения регулярных инфузий ГНТФ, а другая половина — инфузий плацебо, не показали статистически значимой разницы между группой активного лечения и теми, кто получал плацебо, но подтвердили воздействие на поврежденные клетки головного мозга. Обсуждения дизайна и нюансов дальнейших исследований возможности применения НТФ при нейродегенеративных заболеваниях продолжаются в ряде научных центров с обнадеживающей перспективой [48]. ГНТФ также необходим для развития кишечной нервной системы, печени, мочеточников и почек, для сперматогенеза [49, 50].

Заключение. Анализ механизма действия ряда НТФ (НТФГМ, НТ-3, НТ-4/-5, ФРФ-1 и ФРФ-2) и способности пересечения ими ГЭБ подтверждает возможность их участия в процессах функциональной

перестройки при восстановительном лечении пациентов с ДЦП. Литературные данные также дают основание полагать, что функциональное восстановление после других повреждающих факторов, таких как ЧМТ, инсульт, инфекционный процесс и др., может проходить с аналогичным вовлечением НТФ, играющих существенную роль в восстановительном процессе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда и Республики Крым № 22-15-20035, <https://rscf.ru/project/22-15-20035>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):12–19. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-12-19>
2. Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В. The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-12-19>
3. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Никишина О.А., Ульянова Н.В. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(3):75–81 Режим доступа <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrotroficheskie-factory-perspektivy-primeneniya-v-klinicheskoy-nevrologii>. M.G. Sokolova, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, V.S. Demeshonok, O.A. Nikishina, N.V. Ulyanova. Prospects of application of neurotrophic factors in clinical neurology. *Mechnikov North-West State Medical University Bulletin*, 2014;6(3):75–81 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyrotroficheskie-factory-perspektivy-primeneniya-v-klinicheskoy-nevrologii>
4. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review: история, теория и практика. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3): 210–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/227>. Kulakova Elena N., Nastausheva Tatjana L., Kondratjeva Inna V. Scoping Review Methodology: History, Theory and Practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):210–222. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/227>
5. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>
6. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998 Dec;37(12):1553–61. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
7. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:347–353. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>
8. Xhima K, Aubert I. The therapeutic potential of nerve growth factor combined with blood-brain barrier modulation by focused ultrasound for neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res*. 2021 Sep;16(9):1783–1785. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.306076>
9. Conrad Earl Johanson, John E. Donahue, Edward Stopa, Andrew Baird. Fibroblast Growth Factor And The Blood-Brain Barrier. In book: *Handbook of Biologically Active Peptides*, Second Edition, 2013, (pp.1449-1454) <https://doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50205-1>
9. Pan W, Kastin AJ. Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. *Neuroendocrinology*. 2000 Sep;72(3):171–8. <https://doi.org/10.1159/000054584>
10. Pan W, Kastin AJ, Maness LM, Brennan JM. Saturable entry of ciliary neurotrophic factor into brain. *Neurosci Lett*. 1999 Mar 19;263(1):69–71. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00083-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00083-x)
11. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Mar;36(2):280–6. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00250-v](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00250-v)
12. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
13. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):548. <https://doi.org/10.3390/ijms18030548>
14. Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Neurotrophism without neurotrophism: BDNF promotes survival but not growth of lesioned corticospinal neurons. *J Comp Neurol*. 2001 Aug 6;436(4):456–70. <https://doi.org/10.1002/cne.1080>
15. Sasaki M, Radtke C, Tan AM, Zhao P, Hamada H, Houkin K, Honmou O, Kocsis JD. BDNF-hypersecreting human mesenchymal stem cells promote functional recovery, axonal sprouting, and protection of corticospinal neurons after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2009 Nov 25;29(47):14932–41 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2769-09.2009>
16. Brock JH, Rosenzweig ES, Blesch A, Moseanko R, Havton LA, Edgerton VR, Tuszynski MH. Local and remote growth factor effects after primate spinal cord injury. *J Neurosci*. 2010 Jul 21;30(29):9728–37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1924-10.2010>
17. Maisonnier PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1446–51. <https://doi.org/10.1126/science.247.4949.1446>
18. Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature*. 1994 Jan 13;367(6459):170–3. <https://doi.org/10.1038/367170a0>
19. Gao Z, Feng Y, Ju H. The Different Dynamic Changes of Nerve Growth Factor in the Dorsal Horn and Dorsal Root Ganglion Leads to Hyperalgesia and Allodynia in Diabetic Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2017 May;20(4):551–561. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDQxOA%3D%3D&journal=105>
20. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, Marra C, Rubin M, Cohen BA, Tucker T, Navia BA, Schifitto G, Katzenstein D, Rask C, Zaborski L, Smith ME, Shriver S, Millar L, Clifford DB, Karalnik IJ. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1080–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.5.1080>
21. Tep C., Lim T.H., Ko P.O., Getahun S., Ryu J.C., Goettl V.M., Massa S.M., Basso M., Longo F.M., Yoon S.O. Oral administration of a small molecule targeted to block proNGF binding to p75 promotes myelin sparing and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2013, 33, 397–410 doi: 10.1523/JNEUROSCI.0399-12.2013
22. Pehar M., Cassina P., Vargas M.R., Xie Y., Beckman J.S., Massa S.M., Longo F.M., Barbeito L. Modulation of p75-dependent motor neuron death by a small non-peptidyl mimetic of the neurotrophin loop 1 domain. *Eur. J. Neurosci*. 2006, 24, 1575–1580. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05040.x
23. Numakawa T., Odaka H. The Role of Neurotrophin Signaling in Age-Related Cognitive Decline and Cognitive Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 7726. <https://doi.org/10.3390/ijms23147726>
24. McPhee GM, Downey LA, Stough C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A sys-

- tematic review and meta-analysis. *Neurobiol Learn Mem.* 2020 Nov;175:107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298>
25. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003 Jan 24;112(2):257–69. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)
26. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener* 2022;11,4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
27. Braskie MN, Kohannim O, Jahanshad N, Chiang MC, Barysheva M, Toga AW, Ringman JM, Montgomery GW, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, Wright MJ, Thompson PM. Relation between variants in the neurotrophin receptor gene, NTRK3, and white matter integrity in healthy young adults. *Neuroimage* 2013;82:146–53. 76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.095>
28. Otnaess MK, Djurovic S, Rimol LM, Kulle B, Kähler AK, Jönsson EG, Agartz I, Sundet K, Hall H, Timm S, Hansen T, Callicott JH, Melle I, Werge T, Andreassen OA. Evidence for a possible association of neurotrophin receptor (NTRK3) gene polymorphisms with hippocampal function and schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2009;34:518–24 <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.03.011>
29. Sanwald, S, Montag, C, Kiefer M. Depressive Emotionality Moderates the Influence of the BDNF Val66Met Polymorphism on Executive Functions and on Unconscious Semantic Priming. *J Mol Neurosci* 2020;70, 699–712. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01479-x>
30. Quan R, Wu Z, Guo W, He L, Fang P, Gong P. The BDNF Val66Met polymorphism impacts victim's moral emotions following interpersonal transgression. *Scand J Psychol.* 2021 Feb;62(1):7–12. <https://doi.org/10.1111/sjop.12678>
31. Yanlong Liu, Dongsheng Yu, Xiaofang Wang, Xiaohua Tan, Xianming Luo, Hongzhen Fan, Yimin Kang, Jian Xiao, Xiaokun Li, Fan Wang. Is Cerebrospinal Fluid Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) a mood regulator? *Neuropsychiatry* 2017;7(2):126–130 <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000187>
32. Cubillos S, Engmann O, Brancato A. BDNF as a Mediator of Antidepressant Response: Recent Advances and Lifestyle Interactions. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 21;23(22):14445. <https://doi.org/10.3390/ijms232214445>
33. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci.* 2021 Feb 12;15:626906. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.626906>
34. Deltheil T, Guiard BP, Guilloux JP, Nicolas L, Deloménie C, Repérant C, Le Maitre E, Leroux-Nicollet I, Benmansour S, Couderé F, David DJ, Gardier AM. Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT transporter expression and function: studies in adult mice hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 Aug;90(2):174–83. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.09.018>
35. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G, Scott L, McLoughlin DM, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord.* 2015 Nov1;86:306–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.033>
36. Castrén E, Monteggia L M. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological Psychiatry: Volume 90, Issue 2, 15 July 2021, P. 128–136.* <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
37. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, Yu S and Liu H. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front. Cell Neurosci.*2020;14:82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
38. Miyanishi H, Nitta A. A Role of BDNF in the Depression Pathogenesis and a Potential Target as Antidepressant: The Modulator of Stress Sensitivity “Shati/Nat81-BDNF System” in the Dorsal Striatum. *Pharmaceuticals.* 2021;14(9):889. <https://doi.org/10.3390/ph14090889>
39. Nazareth, A. M. BDNF, A Focus to Major Depression. *Open Journal of Psychology,* 2021;1(1):10–21. DOI: 10.31586/ojpp.2021.161
40. De Miranda AS, de Barros JLVM, Teixeira AL. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Dec;24(12):1225–1238. doi: 10.1080/14728222.2020.1846720
41. Al-Samerria S, Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells.* 2021;10(10):2664. <https://doi.org/10.3390/cells10102664>
42. Clemmons DR. Role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *J Mol Endocrinol.* 2018 Jul;61(1):T139-T169. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0016>
43. Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, Hofland LJ. ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights From a Centenarians' Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 1;10:27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00027>
44. Mueller PL, Pritchett CE, Wiechman TN, Zharikov A, Hajnal A. Antidepressant-like effects of insulin and IGF-1 are mediated by IGF-1 receptors in the brain. *Brain Research Bulletin.* 2018;143:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.017>
45. Askmyr M, White KE, Jovic T, King HA, Quach JM, Maluenda AC, Baker EK, Smeets MF, Walkley CR, Purton LE. Ciliary neurotrophic factor has intrinsic and extrinsic roles in regulating B cell differentiation and bone structure. *Sci Rep* 2015;5:15529. <https://doi.org/10.1038/srep15529>
46. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hajarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Apr 10;98(8):4652–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.061034298>
47. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neuron. *Cell and Tissue Research.* 2020;382(1):47–56. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03287-6>
48. Manfredsson FP, Polinski NK, Subramanian T, Boulis N, Wakeman DR, Mandel RJ. The Future of GDNF in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020 Dec 7;12:593572. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.593572>
49. Meir M, Burkard N, Ungewiß H, Diefenbacher M, Flemming S, Kannapin F, Germer CT, Schweinlin M, Metzger M, Waschke J, Schlegel N. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2019 Jun 17;129(7):2824–2840. <https://doi.org/10.1172/JCI120261>
50. Tao L, Ma W, Wu L, Xu M, Yang Y, Zhang W, Sha W, Li H, Xu J, Feng R, Xue D, Zhang J, Dooley S, Seki E, Liu P, Liu C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mediates hepatic stellate cell activation via ALK5/Smad signaling. *Gut.* 2019 Dec;68(12):2214–2227. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317872>

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА CANVAS

Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю., Филатов А.С., Иллариошкин С.Н.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Резюме

Синдром CANVAS (от англ. *Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome*) — наследственное медленно прогрессирующее заболевание взрослого возраста, для которого характерно сочетание сенситивной и мозжечковой атаксии, сенсорной полиневропатии и двусторонней вестибулопатии. Причиной данного заболевания в большинстве случаев является билательная экспансия AAGGG-повторов в гене RFC1, кодирующем субъединицу 1 фактора репликации С. На сегодняшний день CANVAS является одной из наиболее распространенных в мире форм среди наследственных атаксий с поздним началом. Дифференциальный диагноз данного синдрома проводится с широким кругом наследственных и приобретенных заболеваний, для которых характерно сочетание мозжечково-сенситивной атаксии, полиневропатии и вестибулопатии. В статье приводится описание двух клинических случаев, у которых диагностика синдрома CANVAS вызвало ряд трудностей. Обсуждается фенотипическое разнообразие данного заболевания и роль видеоокулографии в алгоритме обследования данных пациентов и верификации диагноза.

Ключевые слова: атаксия; полиневропатия, вестибулопатия, CANVAS, ген RFC1, фенотип

Для цитирования: Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю., Филатов А.С., Иллариошкин С.Н. Фенотипическое разнообразие и трудности диагностики синдрома CANVAS. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):31–36. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 24-15-00209).

Информация об авторах

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

Белякова-Бодина А.И., <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

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

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

PHENOTYPIC DIVERSITY AND DIFFICULTIES IN CANVAS DIAGNOSIS

Nuzhnyi E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychева N.Yu., Filatov A.S., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a hereditary slowly progressive adult-onset disorder characterized by sensory and cerebellar ataxia, sensory polyneuropathy and bilateral vestibulopathy. In most cases the cause of this disease is biallelic AAGGG-repeat expansion in the RFC1 gene, encoding replication factor C subunit 1. Today, CANVAS is one of the most common forms among late-onset hereditary ataxias in the world. The differential diagnosis of this syndrome is carried out with a wide range of hereditary and acquired disorders, which are characterized by a combination of cerebellar and sensory ataxia, polyneuropathy and vestibulopathy. The article describes two clinical cases in which the diagnosis of CANVAS caused several difficulties. The phenotypic diversity of this syndrome and the role of videooculography in the diagnostic algorithm and diagnosis verification are discussed.

Keywords: ataxia; polyneuropathy, vestibulopathy; CANVAS, RFC1 gene; phenotype

For citation: Nuzhnyi E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychева N.Yu., Filatov A.S., Illarioshkin S.N. Phenotypic diversity and difficulties in CANVAS diagnosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):31–36. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36

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

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

Funding. The study is supported by grant of the Russian Science Foundation (project № 24-15-00209).

Information about authors

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

Belyakova-Bodina A.I., <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Abramychева N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Сокращения: ВОГ — видеоокулография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ЭНМГ — электронейромиография; CANVAS — cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (синдром мозжечковой атаксии, невропатии, вестибулярной арефлексии).

Введение. Синдром CANVAS (от англ. Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome) — это медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание из группы наследственных атаксий с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерен симптомокомплекс поражения мозжечка, сенсорных ганглиев (в том числе вестибулярных), периферических нервов и задних канатиков спинного мозга. Его причиной в большинстве случаев является биаллельная экспансия пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1*. Реже встречаются патогенные экспансии иных конфигураций, смешанные варианты экспансий и компаунд-гетерозиготное носительство экспансии и других мутаций (точковые, делеции) [1, 2].

Заболевание дебютирует после 35 лет (чаще в возрасте 50–60 лет), являясь одной из наиболее распространенных в мире форм среди наследственных атаксий у пациентов взрослого возраста [3]. Ядром клинической картины является прогрессирующая сенситивно-мозжечковая атаксия, двусторонняя вестибулопатия, хронический кашель, автономные нарушения (ортостатическая гипотензия, констипация, гиперактивный мочевого пузыря). При нейровизуализации обнаруживают атрофию червя и латеральных отделов полушарий мозжечка, атрофию спинного мозга, реже — повышение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 от задних канатиков спинного мозга [4]. Отоневрологические исследования (проба Хальмаги, исследование динамической остроты зрения, битармальный калорический тест, вращательный тест) позволяют выявить признаки двусторонней вестибулопатии.

В большинстве случаев диагностика синдрома CANVAS не вызывает затруднений, особенно при наличии в семье sibсов с аналогичной клинической картиной. В некоторых случаях (изолированная сенсорная полиневропатия и кашель, неполные фенотипы) диагностика данного заболевания может вызывать определенные сложности. Дифференциально-диагностический круг включает в себя ряд наследственных атаксий с сенсорной полиневропатией (атаксия Фридрейха, *POLG*-ассоциированные заболевания и др.), целиакию, нейроинфекции (спинная сухотка, ВИЧ-ассоциированная миелопатия и полиневропатия), дефицит витаминов (B1, B6, B9, B12,

E) и меди, системные заболевания соединительной ткани, нейросаркоидоз, мозжечково-сенситивную атаксию при злоупотреблении алкоголем [5].

Публикации, посвященные исследованию синдрома CANVAS в России, единичны [6, 7]. В данной статье представлены описания двух клинических случаев, наиболее показательных с точки зрения дифференциального диагноза и клинической картины.

Материал и методы. В Научном центре неврологии РАН с 2019 г. проводится ДНК-диагностика синдрома CANVAS методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дополнительными праймерами на область AAGGG-повторов гена *RFC1* с последующим фрагментным анализом и секвенированием области повторов по Сэнгеру.

С 2019 по 2024 г. верифицированы 40 пациентов с данным диагнозом (25 женщин) в возрасте $64,2 \pm 10,1$ года (от 38 до 84 лет) и длительностью заболевания $10,4 \pm 6,4$ года (от 2 до 30 лет). В большинстве случаев клиническая картина заболевания была типичной и соответствовала «полному» синдрому CANVAS.

Видеоокулографию (ВОГ) проводили с использованием EyeSeeCam Sci system (EyeSeeTec GmbH, Мюнхен, Германия). В протокол ВОГ были включены следующие тесты: вертикальные и горизонтальные рефлекторные и произвольные саккады, плавное слежение по горизонтали и вертикали, тест на фиксацию взора, тест на подавление вестибулоокулярного рефлекса, видеопроба Хальмаги (vHIT — video head impulse test).

Наличие билатеральной вестибулопатии оценивали согласно критериям общества Барани, в том числе по видеоокулографическому критерию (соотношение скоростей движения глаз/головы (gain) < 0,6 билатерально) [8].

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Д., 58 лет. С 49 лет беспокоит шаткость при ходьбе (больше в темноте). В возрасте 56 лет перенесла холецистэктомию (желчнокаменная болезнь), после чего возникло резкое ухудшение состояния в виде нарастающей шаткости, неустойчивости, неловкости в руках. В течение последующих двух лет симптомы прогрессировали, появилась тошнота, эпизоды рвоты, снизилась вкусовая чувствительность.

В неврологическом статусе отмечались гипогевзия, взор-индуцированный нистагм, прерывистые медленные следящие движения глаз, легкая дизартрия. Сила мышц конечностей сохранена, мышечный

тонус снижен. Глубокие рефлексы с рук и коленные оживлены, ахилловы снижены. Выраженная неустойчивость в пробе Ромберга при закрытии глаз падает. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией и интенционным тремором. Мозаичное снижение поверхностной чувствительности в конечностях, снижение болевой чувствительности на туловище по проводниковому типу с дерматома Th8. Суставно-мышечная чувствительность сохранена. Вибрационная чувствительность снижена на уровне стоп и колен. Походка атактическая, на широкой основе, тандемная ходьба невозможна. Тазовые функции не нарушены.

Семейный анамнез: наследственность не отягощена.

На МРТ головного мозга обнаружены атрофические изменения полушарий и червя мозжечка (рис. 1).

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ): выявлены признаки генерализованного поражения сенсорных нервов — сенсорные ответы ни одного из исследованных нервов рук и ног не регистрируются; признаки поражения моторных волокон не обнаружены.

С учетом данных ЭНМГ, в первую очередь был исключен сахарный диабет как причина хронической сенсорной полиневропатии. Затем проводился дифференциальный диагноз с приобретенными формами мозжечковых атаксий, исключены аутоиммунный, токсический генез заболевания, а также целиакия и системные заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная красная волчанка и системная склеродермия).

МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга: выявлены диффузные изменения в задних канатиках спинного мозга, а также атрофические изменения спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях (рис. 2).

Для исключения демиелинизирующего заболевания и нейроинфекций проведена люмбальная пункция — в ликворе белок, цитоз и глюкоза в норме, выявлен 1-й тип синтеза олигоклонального IgG. Также были исключены хронические инфекционные миелопатии: ВИЧ-ассоциированная, нейросифилис, лайм-боррелиоз.

С учетом клинической картины, данных анамнеза (эпизоды рвоты, холецистэктомия в анамнезе) и нейровизуализации, был предположен дефицитарный генез сенситивно-мозжечковой атаксии (фуникулярный миелоз), однако уровни витамина B12, фолиевой кислоты, гомоцистеина, витамина E и меди находились в пределах референсных значений.

В 2019 г. выполнена ВОГ, в результате чего по результатам видеопробы Хальмаги выявлена выраженная симметричная двусторонняя вестибулопатия (рис. 3). Кроме того, зарегистрированы глазодвигательные симптомы, характерные для нарушения функции мозжечка: слабо выраженный горизонтальный взор-индуцированный нистагм с вертикальным компонентом вниз, рикошетный нистагм, а также саккадический характер плавного слежения. Помимо

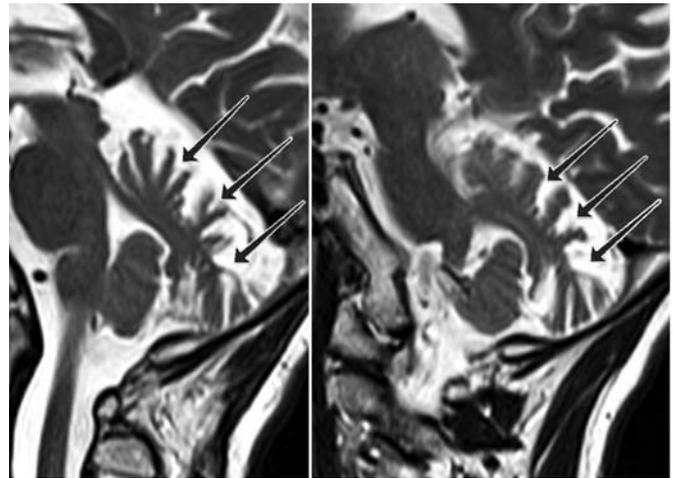


Рис. 1. МРТ головного мозга, режим Т2, сагиттальная плоскость. Наблюдается уменьшение объема и истончение листков червя (преимущественно) и полушарий мозжечка, компенсаторное расширение близлежащих отделов субарахноидального пространства (стрелки)

Fig. 1. MRI of the brain, sagittal T2 weighted images. There is volume loss of the vermis (predominantly) and cerebellar hemispheres with ex vacuo dilatation of the adjacent subarachnoid space (arrows)

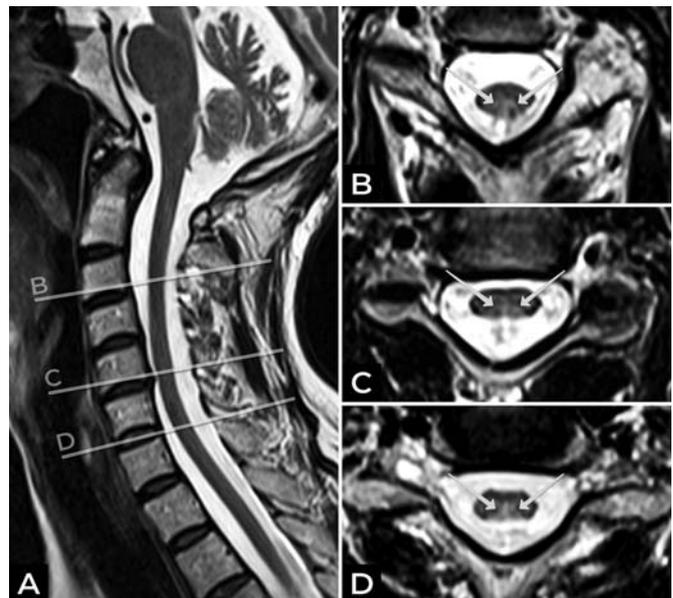


Рис. 2. МРТ шейного и верхнегрудного отделов позвоночника и спинного мозга, режим Т2. А — сагиттальная плоскость, срединный срез, В, С, D — аксиальная плоскость, уровни представленных срезов обозначены графически на изображении «А». Отмечается умеренное истончение спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях. В области задних канатиков спинного мозга определяются диффузные изменения (стрелки) слабо повышенного MR-сигнала в режиме Т2, которые достоверно не визуализируются на сагиттальных срезах, в т.ч. в режиме Т2 STIR (не представлен)

Fig. 2. MRI of the cervical and upper thoracic spine and spinal cord, T2 weighted images. A — sagittal T2, midline slice, B, C, D — axial T2, the levels of the presented slices are marked on image “A”. Moderate thinning of the spinal cord at the cervical and upper thoracic levels is noted. Axial T2 weighted MR images demonstrate the weakly diffuse hyperintensity along the dorsal columns of the spinal cord (arrows). These changes are not reliably visualized on sagittal T2 weighted images, including T2 STIR (not presented)

этого, обнаружено снижение скорости произвольных саккад по горизонтали и вверх, что указывает на вовлечение в патологический процесс стволовых глазодвигательных центров среднего мозга и моста.

С учетом полученных данных, проведена ДНК-диагностика синдрома CANVAS, выявлена биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1*, что позволило верифицировать диагноз.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка П., 74 лет. С 60 лет стала ощущать зябкость в стопах, а также приступы сухого кашля, что было расценено как проявления хронического бронхита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В 62 года впервые отметила онемение и снижение температурной чувствительности в стопах, в 64 года появилась шаткость при ходьбе, онемение постепенно распространилось до уровня колен.

В возрасте 65 лет клинически установлен диагноз «хроническая полиневропатия неясного генеза». По данным стимуляционной ЭНМГ выявлено грубое изолированное поражение сенсорных волокон нервов рук и ног, моторные волокна интактны. Проходила стационарное обследование и лечение по месту жительства, проведена люмбальная пункция — в ликворе цитоз, белок и глюкоза в норме. Исключены хронические дизиммунные невропатии, в том числе атипичный (сенсорный) вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, диабетическая полиневропатия,

токсический и дефицитарный генез поражения нервов. Проводимая нейрометаболическая терапия, витамины группы В — без эффекта.

В возрасте 70 лет из-за частых падений стала ходить с односторонней опорой. В 72 года отметила снижение чувствительности и нарушения мелкой моторики в кистях, стала передвигаться с опорой на ходунки.

Семейный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

В неврологическом статусе определялся горизонтальный взор-индуцированный нистагм, прерывистые медленные следящие движения глазных яблок, диплопия при взгляде прямо. Дизартрии и дисфагии нет. Сила мышц сохранена, мышечный тонус диффузно снижен. Легкий псевдоатетоз в пальцах кистей. Глубокие рефлексы низкие, коленный рефлекс справа и ахилловы отсутствуют. В пробе Ромберга не стоит выраженная сенситивная атаксия. Титубация туловища в положении стоя. Координаторные пробы выполняются с дисметрией и интенционным тремором. Гипестезия по полиневропатическому типу: в руках до уровня середины предплечья, в ногах — до уровня коленных суставов. Аграфестезия в дистальных отделах конечностей. Вибрационная чувствительность отсутствует в руках и ногах, сохранена с уровня ключицы. Суставно-мышечная чувствительность умеренно нарушена в суставах пальцев кистей, отсутствует в суставах пальцев стоп. Императивные позывы к мочеиспусканию, запоры.

МРТ шейного и грудного отделов позвоночника: интрамедуллярная ликворная полость в шейном и верхнегрудном отделах спинного мозга. Консультирована нейрохирургом: сирингомиелия на уровне С4–Th3, хирургическое лечение не показано.

С учетом наличия легкой мозжечковой симптоматики (нистагм, нарушение плавного слежения глазами), выполнена МРТ головного мозга — выявлены немногочисленные очаги микроангиопатии (Fazekas 1) без признаков атрофического процесса структур задней черепной ямки.

Повторно проведена стимуляционная ЭНМГ: выявлены выраженные сенсорные невропатические нарушения первично аксонального типа с более грубым поражением сенсорных нервов ног (сенсорные ответы в нервах ног не регистрируются, в нервах рук удалось зарегистрировать низкоамплитудный S-ответ левого срединного нерва). В моторных нервах аксональные нарушения выявлены лишь при исследовании общего малоберцового нерва правой ноги.

Клиническая картина заболевания (сенситивно-мозжечковая атаксия с грубой сенсорной аксональной полиневропатией) не соответствовала проявлениям выявленной сирингомиелии, в связи с чем выполнено ВОГ-исследование: при проведении видеопробы Хальмаги зарегистрированы данные, указывающие на наличие симметричной двусторонней вестибулопатии, затрагивающей все ветви вестибулярных нервов. Также зарегистрированы нарушение плавного слежения, спонтанный нистагм вниз и горизонтальный взор-индуцированный нистагм, что

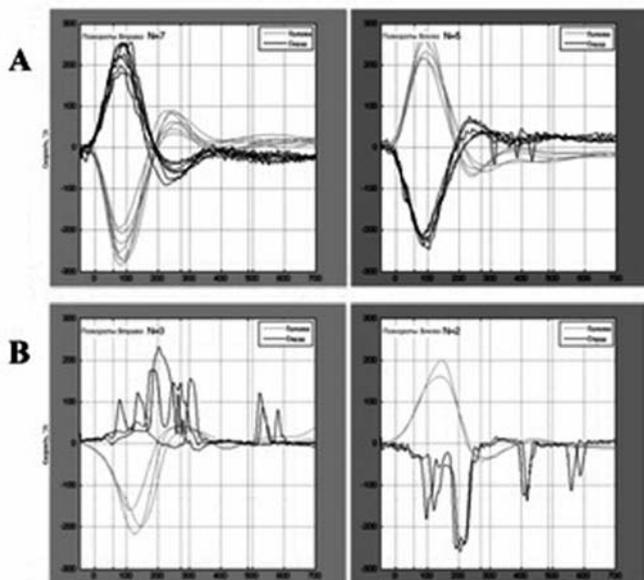


Рис. 3. Вестибулоокулярный рефлекс по данным видеопробы Хальмаги у здорового испытуемого (А) и у пациента с CANVAS (В). Приращение скоростей составило: 0,92 и 0,94 (А), 0,24 и 0,32 (В) для поворотов головы вправо и влево, соответственно. На нижних изображениях обращают на себя внимание скрытые (коротколатентные) и явные (долголатентные) корригирующие саккады

Fig. 3. Vestibulo-ocular reflex in the healthy control (A) and in the CANVAS patient (B) assessed by video head impulse test. Gain was 0.92 and 0.94 (A), 0.24 and 0.32 (B) for rightward and leftward impulses respectively. Covert (short-latency) and overt (long-latency) corrective saccades can be seen on the lower part of the picture

может указывать на нарушение функции мозжечка. Кроме того, выявлено, что скорость произвольных саккад по нижней границе нормы, что может указывать на поражение ядер ствола мозга.

Таким образом, обнаруженная двусторонняя вестибулопатия в сочетании с признаками поражения мозжечка и сенсорных нервов, а также хронический кашель и возраст начала заболевания позволили предположить синдром CANVAS, который был верифицирован молекулярно-генетическими методами (биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1*).

Обсуждение. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложности, которые могут возникнуть при диагностике синдрома CANVAS. В последние годы стало известно, что CANVAS является наиболее частым, но не единственным фенотипом *RFC1*-ассоциированных заболеваний: имеются данные о поражении мотонейронов передних рогов спинного мозга, пирамидных трактов, развитии паркинсонизма с формированием телец Леви, а также об изолированном хроническом кашле и сенсорной полиневропатии в верифицированных случаях синдрома CANVAS [9, 10]. Таким образом, различное сочетание данных синдромов формирует широкий спектр клинических проявлений и значительное фенотипическое разнообразие заболеваний, связанных с мутациями в гене *RFC1*.

В клиническом наблюдении № 1 наблюдался преимущественно миелопатический фенотип заболевания с атрофией спинного мозга, диффузными изменениями в задних канатиках, пирамидным синдромом и проводниковыми расстройствами поверхностной чувствительности, что потребовало исключения большого числа заболеваний, для которых характерно развитие хронических миелопатий. Важным этапом диагностики стало проведение ВОГ, что позволило выявить двустороннюю вестибулопатию и в дальнейшем верифицировать диагноз. Наблюдавшаяся гипогевзия, вероятнее всего, была связана с дегенерацией сенсорных ганглиев черепных нервов (VII, IX, X пары), что характерно для синдрома CANVAS [9]. Хроническая тошнота и рвота также были описаны ранее при данном заболевании как проявления вегетативной дисфункции [11].

Клиническое наблюдение № 2 характеризовалось преимущественно полиневропатическим симптомокомплексом, в связи с чем дифференциальный диагноз проводился с сенсорными полиневропатиями различного генеза. Несмотря на отсутствие атрофических изменений мозжечка, признаки его поражения выявлялись при анализе глазодвигательных нарушений, которые были объективизированы при проведении ВОГ. Решающим в постановке диагноза также было обнаружение вестибулярной арефлексии. Другим важным симптомом при синдроме CANVAS является хронический кашель, который часто предшествует другим неврологическим проявлениям. По разным данным, кашель наблюдается у 60–93% пациентов, однако его генез до конца не ясен [11, 12]. Обнаруженная у пациентки

сирингомелия, вероятнее всего, не являлась клинически значимой, а имеющаяся клиническая картина полностью соответствовала синдрому CANVAS.

Заключение. В большинстве случаев синдром CANVAS характеризуется типичным фенотипом и не вызывает диагностических сложностей. При наличии атипичных проявлений важным этапом диагностики является тщательный анализ клинической картины в сопоставлении с данными дополнительных методов обследований. Применение ВОГ часто имеет решающее значение в постановке диагноза, позволяя выявить признаки поражения мозжечка и двустороннюю вестибулопатию. Необходимы дальнейшие исследования с детальным анализом клинических особенностей *RFC1*-ассоциированных заболеваний для создания алгоритмов дифференциальной диагностики заболеваний с комплексными фенотипами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №24-15-00209).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arteché-López A., Avila-Fernandez A., Damian A., Soengas-Gonda E., de la Fuente R.P. et al. New Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome cases are caused by the presence of a nonsense variant in compound heterozygosity with the pathogenic repeat expansion in the *RFC1* gene. *Clinical Genetics*. 2023;103(2):236–241. <https://doi.org/10.1111/cge.14249>
2. Dominik N., Magri S., Currò R., Abati E., Facchini S., Corbetta M. et al. Normal and pathogenic variation of *RFC1* repeat expansions: implications for clinical diagnosis. *Brain*. 2023;146(12):5060–5069. <https://doi.org/10.1093/brain/awad240>
3. Davies K., Szmulewicz D.J., Corben L.A., Delatycki M., Lockhart P.J. *RFC1*-Related Disease: Molecular and Clinical Insights. *Neurol Genet*. 2022;8(5):e200016. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200016>
4. Cortese A., Tozza S., Yau W.Y., Rossi S., Beecroft S.J., Jaunmuktane Z. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to *RFC1* repeat expansion. *Brain*. 2020;143(2):480–490. <https://doi.org/10.1093/brain/awz418>
5. Нужный Е.П., Иллариошкин С.Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы. *Невро-мышечные болезни*. 2020;10(3):27–34. [Nuzhnyi E.P., Illarioshkin S.N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. *Neuromuscular Diseases*. 2020;10(3):27–34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34>
6. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Воробьева Е.Г., Иванова Е.О., Шпилюкова Ю.А. и др. Синдром CANVAS — частая форма наследственной атаксии с поздним началом. *Медицинская генетика*. 2020;19(4):51–52. [Nuzhnyi E.P., Abramychyeva N.Yu., Vorob`eva E.G., Ivanova E.O., Shpilyukova Yu.A. et al. CANVAS is a common form of late-onset hereditary ataxia. *Medical Genetics*. 2020;19(4):51–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.04.51-52>
7. Ключников С.А., Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Протопопова А.О., Селивёрстов Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинико-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022;2:91–97.

- [Klyushnikov S.A., Nuzhnyi E.P., Abramycheva N.Yu., Protopopova A.O., Seliverstov Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarionov S.N. Clinical and genetic analysis of hereditary ataxias: new forms of diseases in Russian families. *National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders Bulletin*. 2022;2:91–97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2226-079X-2022-12443>
8. Strupp M., Kim J.S., Murofushi T., Straumann D., Jen J.C., Rosengren S.M., della Santina C.C., Kingma H. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the Barany society. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*. 2017;27(4):177–189. <https://doi.org/10.3233/VES-170619>
 9. Huin V., Coarelli G., Guemy C., Boluda S., Debs R., Mochel F., Stojkovic T., Grabli D. et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. *Brain*. 2022;145(6):2121–2132. <https://doi.org/10.1093/brain/awab449>
 10. Sánchez-Tejerina D., Alvarez P.F., Láinez E., Martínez V.G., Santa-Cruz D.I. et al. RFC1 repeat expansions and cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome: Experience and perspectives from a neuromuscular disorders unit. *J Neurol Sci*. 2023;446:120565. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120565>
 11. Guilleminault L., Chazelas P., Melloni B., Magdelaine C., Ville-neuve T. et al. Repeat Expansions of RFC1 in Refractory Chronic Cough: A Missing Piece of the Puzzle? *Chest*. 2023;163(4):911–915. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11.014>
 12. Beijer D, Dohrn MF, De Winter J, Fazal S, Cortese A, Stojkovic T. Et al. RFC1 repeat expansions: A recurrent cause of sensory and autonomic neuropathy with cough and ataxia. *Eur J Neurol*. 2022;29(7):2156–2161. <https://doi.org/10.1111/ene.15310>

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

Тынтерова А.М.¹, Баранцевич Е.Р.², Шушарина Н.Н.¹, Хоймов М.С.¹, Горбачева А.В.³

¹ Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская больница № 2, Калининград, Россия

Резюме

Цель исследования — изучить структуру когнитивных нарушений и иммунный статус пациентов с изменениями, соответствующими церебральной микроангиопатии (ЦМА).

Материал и методы. Обследовано 65 пациентов с МРТ — критериями ЦМА. В зависимости от степени гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) в соответствии с визуальной шкалой Fazekas, пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я группа — 40 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 2; 2-я группа — 25 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 3. Контрольную группу составили 24 пациента соответствующей возрастной категории без МРТ-признаков ЦМА. Когнитивные функции исследовались с использованием шкалы MoCA, дополнительные тесты для оценки памяти, управляющей функции, внимания, перцепции и праксиса. Лабораторная диагностика включала оценку концентраций интерлейкинов (ИЛ), моноцитарных хемоаттрактантных протеинов (Monocyte chemoattractant proteins, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL13), макрофагального белка воспаления (Macrophage inflammatory protein-1d, MIP-1d /CCL15), фактора ингибирования миелоидных предшественников (Myeloid progenitor inhibitory factor — 1, MPIF-1/CCL23) и фактора некроза опухоли — альфа (Tumor necrosis factor alpha, TNFα).

Результаты. В сравнении с группой контроля, у пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены более выраженные когнитивная дисфункция, лакунарное поражение, распространенность гипертонической болезни и ожирения, у пациентов 2-й группы — превалирование МРТ — признаков ЦМА, снижение перцепции, памяти и управляющих функций. Выявлено повышение ИЛ-16 у пациентов обеих групп; MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MIP-1d/CCL15, ИЛ-6, ИЛ-1b и TNFα — во 2-й группе в сравнении с 1-й и контрольной группами.

Заключение. Прогрессирование церебральной микроангиопатии, объективизированное данными МРТ, сопровождается нарастанием когнитивного дефицита преимущественно в мнестической и управляющей сферах. Результаты исследования позволяют рассматривать повышенную продукцию ИЛ-16 в качестве индикатора прогрессирования ЦМА, экспрессию ИЛ-1b, ИЛ-6, TNFα, MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 — в качестве биомаркеров атеро — и ангиогенеза у пациентов с выраженными проявлениями церебральной микроангиопатии.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; цитокины; STRIVE; когнитивные нарушения

Для цитирования: Тынтерова А.М., Баранцевич Е.Р., Шушарина Н.Н., Хоймов М.С., Горбачева А.В. Клинические и иммунные маркеры возраст-зависимой церебральной микроангиопатии. *Российский неврологический журнал.* 2024;29(5):37–45. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-37-45

Для корреспонденции: Тынтерова А.М., e-mail: antynterova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках Государственного задания FZWM-2024-0013.

Информация об авторах

Тынтерова А.М., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Баранцевич Е.Р., <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>; e-mail: professorerb@mail.ru

Шушарина Н.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Хоймов М.С., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Горбачева А.В., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@mail.ru

CLINICAL AND IMMUNE MARKERS OF AGE-DEPENDENT CEREBRAL MICROANGIOPATHY

Tynterova A.M.¹, Barantsevich E.R.², Shusharina N.N.¹, Khoimov M.S.¹, Gorbacheva A.V.³

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² Federal St.Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St Petersburg, Russia

³ State budget health care organisation City Hospital No. 2, Kaliningrad, Russia

Abstract

The aim of the study was to investigate the pattern of cognitive impairment and immune status of patients with MRI changes corresponding to CMA.

Material and methods. 65 patients with CMA according to the MRI criteria were examined. Depending on the degree of white matter hyperintensity (Fazekas scale), patients were divided into 2 groups: Group 1 — 40 patients with Fazekas stage 2; Group 2 — 25 patients with Fazekas stage 3. The control group consisted of 24 patients of the corresponding age category without MRI signs of CMA. Cognitive function was investigated using MoCA and additional tests to assess memory, executive function, attention, perception and praxis. Laboratory diagnostics included assessment of interleukin concentrations (IL), monocyte chemoattractant proteins (MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL-7, MCP-4/CCL13), macrophage inflammatory protein-1d (MIP-1d /CCL15), myeloid progenitor inhibitory factor — 1,

(MIPF-1/CCL23) and tumor necrosis factor alpha (TNF α).

Results. Compared to the control group, patients in groups 1 and 2 showed more pronounced cognitive dysfunction, lacunar lesions, prevalence of hypertension and obesity, in the 2nd group of patients — prevalence of MRI — signs of CMA, decreased memory, perception and executive functions. Increased level of IL-16 in patients of both groups, higher concentrations of MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, and MIP-1 d/CCL15, IL-6, IL-1b and TNF α were found in the 2nd group compared to the 1st and the control groups.

Conclusion. Progression of cerebral microangiopathy objectified by MRI data is accompanied by increasing cognitive deficit mainly in the mnemonic and executive spheres. The results of the study allow us to consider increased IL-16 production as an indicator of CMA progression, and the expression of IL-1b, IL-6, TNF α , MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 and MIP-1d/CCL15 as biomarkers of athero- and angiogenesis in patients with severe cerebral microangiopathy.

Key words: cerebral microangiopathy; cytokines; STRIVE; cognitive impairment

For citation: Tynterova A.M., Barantsevich E.R., Shusharina N.N., Khoymov M.S., Gorbacheva A.V. Clinical and immune markers of age-dependent cerebral microangiopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):37–45. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-37-45

For correspondence: Tynterova A.M., e-mail: antynterova@mail.ru

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

Funding. This work was performed within the scope of the State assignment FZWM-2024-0013.

Information about authors

Tynterova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>; e-mail: antynterova@mail.ru

Barantsevich E.R., <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>; e-mail: professorerb@mail.ru

Shusharina N.N., <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>; e-mail: nnshusharina@gmail.com

Khoymov M.S., <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>; e-mail: matthewkhoimov@gmail.com

Gorbacheva A.V., <https://orcid.org/0009-0001-7444-1736>; e-mail: Vps-anna@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ПВП — периваскулярные пространства; ЦМА — церебральная микроангиопатия; ИЛ — интерлейкины; МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment); STRIVE — Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging.

Введение. Возраст-ассоциированная (спорадическая неамилоидная) церебральная микроангиопатия (ЦМА) является ведущей причиной формирования сосудистых когнитивных расстройств различной степени тяжести в пожилом возрасте [1]. В настоящее время имеется четкое понимание в отношении клинических и инструментальных критериев ЦМА. Нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии в соответствии с международными рекомендациями Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE) включают лакуны и гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) предположительно сосудистого происхождения; «свежие» лакунарные инфаркты; расширение периваскулярных пространств; церебральные микрокровоизлияния и вторичную церебральную атрофию [2]. Ведущим клиническим синдромом ЦМА является когнитивная дисфункция с преимущественным нарушением мнестических, нейродинамических и управляющих функций [3]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, патогенетические аспекты

развития и прогрессирования ЦМА остаются недостаточно раскрытыми. В качестве одного из важных механизмов развития ЦМА рассматривается воспаление сосудистой стенки, ведущее к нарушению функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [4]. В отличие от инструментальных критериев, в настоящее время не существует четких лабораторных, в том числе иммунологических, индикаторов эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза. В связи с чем, изучение иммунного статуса и поиск специфических биомаркеров патологии малых сосудов представляется многообещающим направлением исследований. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, демонстрирующих роль изменения концентраций цитокинов «первого поколения», включающих ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-16, TNF- α и INF- γ в патогенезе изменений сосудов микроциркуляторного русла [5]. Другим перспективным направлением является изучение влияния экспрессии различных групп хемокинов на процессы атеро- и ангиогенеза в структуре ЦМА. Выделяют две основные группы хемокинов — СХС и СС, где С — остатки цистеина, Х — аминокислотный остаток, разделяющий цистеины [6]. В зависимости от связи с тем или иным хемокиновым рецептором, ветвь СС — хемокинов включает лиганды CR1-CR9 рецепторов. Особый интерес в настоящее время представляют хемоаттрактанты для моноцитов, действие которых опосредовано взаимодействием с рецепторами CR1/CR2 — MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL-7, MCP-2/CCL8, MCP-4/CCL13, MIP-1d / CCL15, MIPF-1/CCL23 [7].

Цель исследования — изучить структуру когнитивных нарушений и иммунный статус пациентов с МРТ-изменениями, соответствующими ЦМА

Материал и методы. Данное когортное исследование проводилось с июня 2023 по май 2024 г. на базе неврологического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи». В исследование было включено 65 пациентов основной группы с ЦМА в соответствии с критериями STRIVE. В зависимости от степени ГИБВ по данным МРТ в соответствии с визуальной шкалой Fazekas, пациенты основной группы были рандомизированы в две группы. В 1-ю группу вошло 40 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 2; во 2-ю группу вошли 25 пациентов с ГИБВ стадии Fazekas 3. Контрольную группу составили 24 пациента соответствующей возрастной категории без МРТ-признаков ЦМА.

Сбор анамнеза включал оценку демографических параметров и коморбидной патологии. Общий балл когнитивного снижения оценивался в соответствии со шкалой MoCA. Эпизодическая память исследовалась путем оценки повторения 10 слов (тест Лурия). Для оценки управляющих функций использовалась методика словесно-цветовой интерференции с использованием теста Струпа. Речевая функция исследовалась с помощью субшкал MoCA (тесты на повторение двух синтаксически сложных предложений, беглость речи). Для оценки перцепции использовался тест для исследования предметного гнозиса (Бостонский тест называния). С целью оценки конструктивного праксиса применялся тест срисовывания 4-х геометрических фигур. Для исследования уровня внимания использовался Тест Бурдона.

Нейровизуализационные признаки ЦМА определялись в соответствии с критериями STRIVE по данным МРТ (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T) с применением следующего протокола сканирования: DWI, T2* (hemo), Flair, T2- и T1-ВИ режимы. Степень выраженности ГИБВ оценивалась с использованием визуальной шкалы Fazekas (режим T2/ Flair: Fazekas 0 — отсутствие ГИБВ; Fazekas 1 — единичные очаги; Fazekas 2 — наличие единичных/частично сливных очагов; Fazekas 3 — наличие сливных очагов). Церебральные микрокровоизлияния (гипоинтенсивные очаги) определялись в T2* (hemo) режиме, лакуны и расширенные ПВП (МРТ — сигнал, идентичный цереброспинальной жидкости) — в T2/T1-ВИ и Flair режимах. Рассматривались МРТ — маркеры типичной для возраст-ассоциированной ЦМА локализации — в области базальных ганглиев и глубококом белом веществе. В количественном отношении оценивалось наличие единичных/немногочисленных ($n < 10$) и множественных ($n > 10$) МРТ — индикаторов ЦМА

Лабораторная диагностика включала оценку концентраций цитокинов в плазме крови. Анализ проводился методом проточной флуориметрии, двухлучевым лазерным автоматическим анализатором (Bio-Plex® 200 Systems, Bio-Rad, США), используя коммерческие тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, Bio-Rad, США). Оценивались

концентрации интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-16), СС — хемокинов — лиганд рецепторов CCR1/CCR2 (MCP-1/CCL2, MCP-3/CCL-7, MCP-2/CCL8, MCP-4/CCL13, MIP-1d /CCL15, MIP1-1/CCL23) и TNF α .

Критериями включения являлись клинические и МРТ — признаки возраст-ассоциированной ЦМА; возраст от 60 до 80 лет.

Критерии исключения включали декомпенсацию соматического заболевания; наличие МРТ — изменений головного мозга кроме признаков, соответствующих ЦМА, включая острый и подострый период малого субкортикального инфаркта, ЦМА другой этиологии (амилоидная, наследственная, воспалительная, иммуноопосредованная и т.д.).

Для статистической обработки данных применялся стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy. Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнительный статистический анализ данных с нормальным распределением проводился с помощью дисперсионного теста ANOVA. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Стандартизованное значение Z для MoCA-теста и когнитивных доменов рассчитывалось по следующей формуле:

$$Z = \frac{(x - X)}{SD},$$

где: x — результат обычного теста для конкретного пациента, X — среднее значение и SD — стандартное отклонение для данного теста, вычисленное из референсной выборки.

Результаты. У пациентов были верифицированы следующие демографические и клинические признаки (табл.1). В сравнении с группой контроля, у пациентов 1-й и 2-й групп были выявлены более выраженная когнитивная дисфункция в соответствии с MoCA ($p < 0,0001$), распространенность гипертонической болезни ($p < 0,0001$, $p = 0,0016$) и ожирения ($p = 0,0001$, $p = 0,001$). Статистически значимых отличий по другим признакам между группами выявлено не было ($p > 0,0125$).

В сравнении с группой контроля у пациентов обеих групп было выявлено превалирование лакунарного поражения ($p = 0,010$, $p = 0,0005$). Значимое нарушение управляющих ($p < 0,0001$), мнестической ($p = 0,0012$) и перцепционной ($p < 0,0001$) функций, а также наличия микрокровоизлияний ($p = 0,0012$) и расширенных ПВП ($p < 0,0001$) было выявлено у пациентов 2-й группы.

Основные характеристики пациентов

	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 25	контрольная группа, n = 24	p
Демографические показатели, n (%), M ± σ				
мужчины	18 (45,0)	12 (48,0)	12 (50,0)	P1 = 0,698; P2 = 0,888; P3 = 0,813
женщины	22 (55,0)	13 (52,0)	12 (50,0)	P1 = 0,698; P2 = 0,888; P3 = 0,813
возраст	66,94 ± 5,9	67,82 ± 5,3	67,41 ± 5,5	P1 = 0,752; P2 = 0,791; P3 = 0,545
Коморбидная патология, n (%)				
Сахарный диабет 2 тип	7 (17,5)	6 (24,0)	1 (4,16)	P1 = 0,118; P2 = 0,047; P3 = 0,523
ИИ в анамнезе	4 (10,0)	5 (20,0)	1 (4,16)	P1 = 0,395; P2 = 0,091; P3 = 0,399
ИМТ	29,0 ± 2,9*	28,42 ± 2,8*	25,16 ± 1,9	P1 = 0,0001; P2 = 0,001; P3 = 0,429
Гипертоническая болезнь	38 (95,0)*	22 (88,0)*	11 (45,8)	P1 < 0,0001; P2 = 0,0016; P3 = 0,303
ГХ	19 (47,5)	12 (56,0)	13 (54,2)	P1 = 0,603; P2 = 0,899; P3 = 0,504
Когнитивная функция, баллы, M ± σ				
MoCA	23,50 ± 2,9*	22,45 ± 2,2*	27,65 ± 2,8	P1 < 0,0001; P2 < 0,0001; P3 = 0,126

Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия параметров между 1-й и 2-й группами; * — различия показателей статистически значимы (p < 0,0125 с поправкой Бонферрони); ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, ГХ — гиперхолестеринемия.

Table 1

Main characteristics of patients

	Group 1, n = 40	Group 2, n = 25	Control, n = 24	p
Demographic characteristics, n (%), M ± σ				
Men	18 (45.0)	12 (48.0)	12 (50.0)	P1 = 0.698; P2 = 0.888; P3 = 0.813
Women	22 (55.0)	13 (52.0)	12 (50.0)	P1 = 0.698; P2 = 0.888; P3 = 0.813
Mean age	66.94 ± 5.9	67.82 ± 5.3	67.41 ± 5.5	P1 = 0.752; P2 = 0.791; P3 = 0.545
Comorbidity, n (%)				
Diabetes Type 2	7 (17.5)	6 (24.0)	1 (4.16)	P1 = 0.118; P2 = 0.047; P3 = 0.523
History of IS	4 (10.0)	5 (20.0)	1 (4.16)	P1 = 0.395; P2 = 0.091; P3 = 0.399
BMI	29.0 ± 2.9*	28.42 ± 2.8*	25.16 ± 1.9	P1 = 0.0001; P2 = 0.001; P3 = 0.429
Hypertonic disease	38 (95.0)*	22 (88.0)*	11 (45.8)	P1 < 0.0001; P2 = 0.0016; P3 = 0.303
HC	19 (47.5)	12 (56.0)	13 (54.2)	P1 = 0.603; P2 = 0.899; P3 = 0.504
Cognitive function, points, M ± σ				
MoCA	23.50 ± 2.9*	22.45 ± 2.2*	27.65 ± 2.8	P1 < 0.0001; P2 < 0.0001; P3 = 0.126

Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between parameters between the 1st and 2nd groups; * — differences in indicators are statistically significant (p < 0.0125 with Bonferroni correction); IS — ischemic stroke, BMI — body mass index, HC — hypercholesterolemia.

Сравнительный анализ параметров у пациентов с ЦМА выявил более значимое расстройство восприятия (p < 0,0001) и управляющих функций (p = 0,0035) у пациентов 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы (таблица 2).

Количественная оценка микрокровоизлияний выявила многочисленные микрогеморрагии (n > 10) у 2 (0,5%) пациентов 1-й группы и 4 (16%) больных 2-й группы. Множественное лакунарное поражение (n > 10) было верифицировано у 3 человек (7,5%) в 1-й группе и 5 пациентов (20%) — во 2-й группе. В остальных случаях были выявлены единичные или немногочисленные МРТ-признаки ЦМА.

При оценке сывороточных концентраций интерлейкинов и TNFα у пациентов с ЦМА в сравнении с группой контроля, статистически значимое повышение было отмечено в отношении IL-16 у пациентов обеих групп; IL-6, IL-1b и TNFα — у пациентов 2-й группы. Сравнительная характеристика между группами пациентов с различной степенью ГИБВ,

выявила статистически более высокие концентрации IL-6 во 2-й группе пациентов (рис. 1).

Сравнительная оценка уровня хемокинов подсемейства CC в группах выявила более высокие концентрации MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 у пациентов 2-й группы в сравнении с группой контроля и MCP-1/CCL2, MCP-4/CCL13 и MIP-1d/CCL15 — в сравнении с 1-й группой (рис. 2).

Обсуждение. Практически у всех пациентов с ЦМА был выявлен когнитивный дефицит с наибольшим снижением в группе больных с ГИБВ Fazekas 3. Наиболее значимые нарушения были выявлены в сферах памяти, перцепции и управляющих функций, что, в целом, характеризует полифункциональный тип сосудистого когнитивного расстройства [8]. Также у пациентов с ЦМА в сравнении с контрольной группой преобладала гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение различной степени, что согласуется с данными многочисленных исследований, демонстрирующих артериальную гипертензию и метаболический

Таблица 2

Основные характеристики когнитивных функций и нейровизуализационных параметров пациентов

Параметры	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 25	контрольная группа, n = 24	p
Когнитивный статус, M ± σ				
Речь Субшкалы MoCA	2,54 ± 0,8	2,26 ± 0,7	2,74 ± 0,8	P1 = 0,336; P2 = 0,0195; P3 = 0,055
Эпизодическая память Тест Лурия	6,79 ± 1,5	5,84 ± 1,7*	7,09 ± 1,3	P1 = 0,419; P2 = 0,0012; P3 = 0,021
Управляющие функции Тест Струпа	11,35 ± 2,8	9,24 ± 2,6*^	12,63 ± 2,0	P1 = 0,0548; P2 < 0,001; P3 = 0,0035
Восприятие Бостонский тест называния	37,12 ± 1,3	34,25 ± 1,6*^	37,92 ± 2,3	P1 = 0,0568; P2 < 0,001; P3 < 0,001
Внимание Тест Бурдона	4,2 ± 1,5	3,88 ± 2,6	4,6 ± 1,5	P1 = 0,305; P2 = 0,243; P3 = 0,531
Конструктивный праксис Срисовывание 4 геометрических фигур	4,82 ± 0,8	4,78 ± 0,7	4,82 ± 1,0	P1 = 1,00; P2 = 0,871; P3 = 0,837
Нейровизуализация, n (%)				
Лакуны	8 (22,5)*	10 (40,0)*	0 (0)	P1 = 0,010; P2 = 0,0005; P3 = 0,131
Расширенные ПВП	23 (57,5)	21 (84,0)*	6 (25,0)	P1 = 0,115; P2 < 0,0001; P3 = 0,0262
Микрокровоизлияния	9 (22,5)	11 (44,0)*	1 (4,2)	P1 = 0,051; P2 = 0,0012; P3 = 0,061

Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия параметров между 1-й и 2-й группами; * — различия в сравнении с группой контроля; ^ — различия в сравнении с другими группами (p < 0.0125 с поправкой Бонферрони); ПВП — периваскулярные пространства.

Table 2

Main characteristics of cognitive function and neuroimaging parameters of patients

Parameters	Group 1, n = 40	Group 1, n = 25	Control, n = 24	p
Cognitive status, points, M ± σ				
Speech MoCA subscales	2.54 ± 0.8	2.26 ± 0.7	2.74 ± 0.8	P1 = 0.336; P2 = 0.0195; P3 = 0.055
Episodic memory Luria test	6.79 ± 1.5	5.84 ± 1.7*	7.09 ± 1.3	P1 = 0.419; P2 = 0.0012; P3 = 0.021
Executive functions Stroop test	11.35 ± 2.8	9.24 ± 2.6*^	12.63 ± 2.0	P1 = 0.0548; P2 < 0.001; P3 = 0.0035
Perception Boston Naming Test	37.12 ± 1.3	34.25 ± 1.6*^	37.92 ± 2.3	P1 = 0.0568; P2 < 0.001; P3 < 0.001
Attention Bourdon–Wiersma test	4.2 ± 1.5	3.88 ± 2.6	4.6 ± 1.5	P1 = 0.305; P2 = 0.243; P3 = 0.531
Constructive praxis Copying 4 figures	4.82 ± 0.8	4.78 ± 0.7	4.82 ± 1.0	P1 = 1.00; P2 = 0.871; P3 = 0.837
Neuroimaging, n (%)				
Lacunes	8 (22.5)*	10 (40.0)*	0 (0)	P1 = 0.010; P2 = 0.0005; P3 = 0.131
Dilated perivascular space	23 (57.5)	21 (84.0)*	6 (25.0)	P1 = 0.115; P2 < 0.0001; P3 = 0.0262
Microhemorrhages	9 (22.5)	11 (44.0)*	1 (4.2)	P1 = 0.051; P2 = 0.0012; P3 = 0.061

Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between parameters between the 1st and 2nd groups; * — differences are statistically significant compared to the control group; ^ — differences are statistically significant compared to the other groups (p < 0.0125 with Bonferroni correction). PVS — perivascular space.

синдром в качестве факторов риска развития изменений мелких церебральных артерий [9, 10]. Оценка иммунологического профиля выявила повышение концентраций IL-16 независимо от степени ГИБВ с преобладанием у пациентов с ГИБВ Fazekas 3, что позволяет рассматривать данный цитокин в качестве воспалительного маркера ранних изменений микрососудистого русла и прогрессирования степени ГИБВ [11]. Наибольшая экспрессия IL-1b, IL-6 и TNFα отмечалась у пациентов с ГИБВ Fazekas 3, что подтверждает результаты исследований, демонстрирующих данные цитокины в качестве ключевых модуляторов воспалительных механизмов

эндотелиальной дисфункции преимущественно за счет активации сигнального пути универсального транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor κB), контролирующего экспрессию генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [12, 13]. К настоящему времени также имеются данные, демонстрирующие связь первичных провоспалительных цитокинов с нейровизуализационными проявлениями ЦМА, такими как «немые» инфаркты, вторичная атрофия, степень ГИБВ, глубокие и лобарные микрокровоизлияния, что согласуется с результатами настоящего исследования [14, 15]. В отличие от достаточно хорошо

изученных механизмов регулирующего влияния экспрессии интерлейкинов и TNF α на процессы ангиогенеза, роль провоспалительных СС-хемокинов в патогенезе ЦМА в настоящее время недостаточно исследована. Полученные нами результаты демонстрируют более высокий уровень хемокинов MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 у пациентов с ГИБВ тяжелой степени (Fazekas 3). Одним из наиболее изученных СС-хемокинов, связанных с процессами атеро- и ангиогенеза, в настоящее время считается MCP-1/CCL2 [16]. Прямое и стимулированное высвобождение CCL2, являющегося мощным хемоаттрактантом моноцитов, регулирует ряд патологических процессов, включающих дальнейшую экспрессию IL-1 и TNF α , активацию внутриклеточных

протеинкиназ PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) и MAPK (Mitogen-activated protein kinase), что потенцирует нейровоспаление и дисфункцию церебрального эндотелия у пациентов с заболеванием мелких сосудов головного мозга [17, 18]. Участие MIP-1d/CCL15 и MCP-2/CCL8 в патогенезе повреждения малых церебральных сосудов и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств в настоящее время остается малоизученной. Существуют единичные исследования, демонстрирующие ангиогенную активность CCL15 *in vitro* и *in vivo* за счет стимулирования хемотаксической миграции, дифференцировки эндотелиальных клеток и циркулирующих фиброцитов [19]. В отношении CCL8, обсуждается его роль в процессах

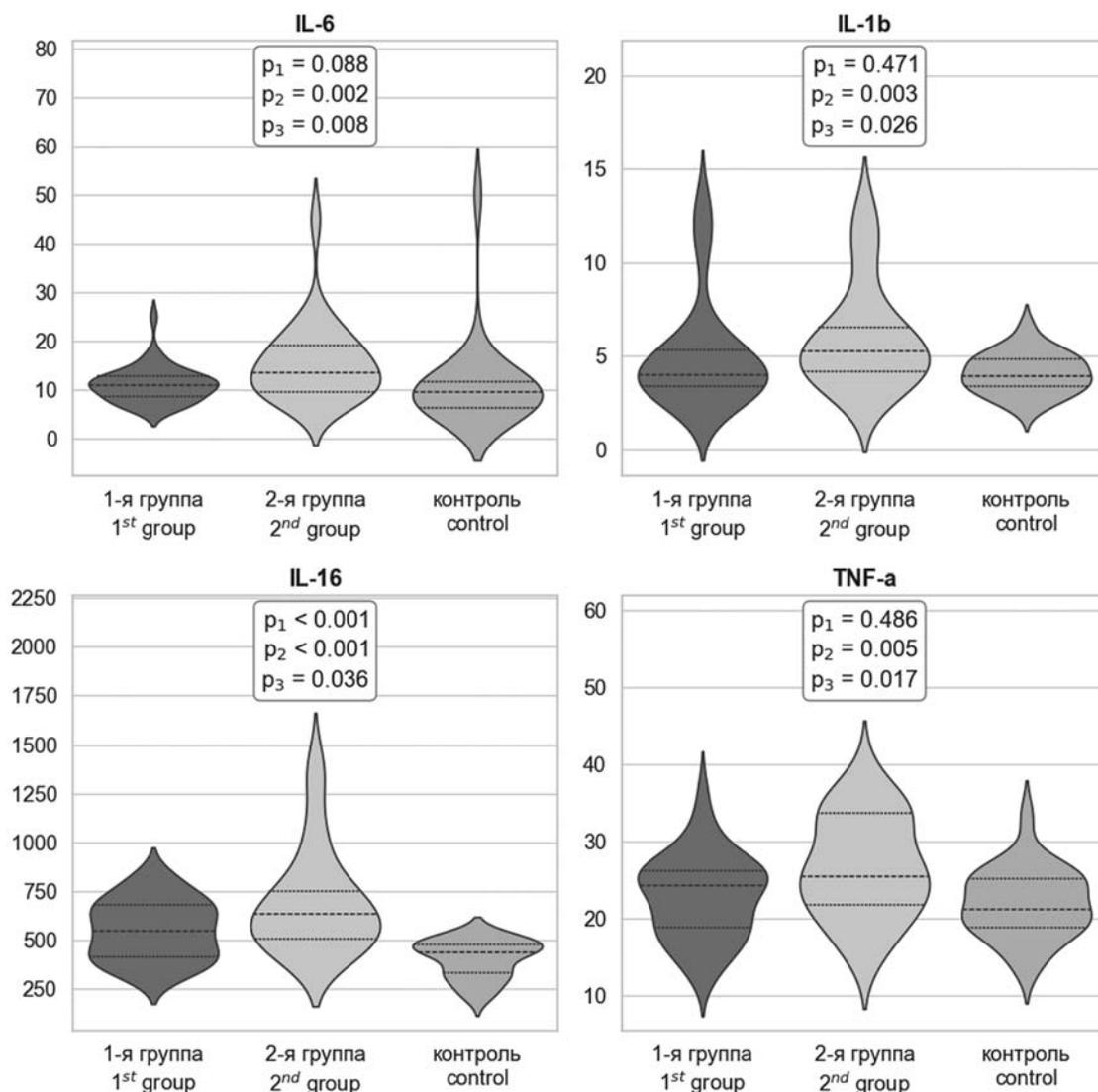


Рис. 1. Показатели сывороточных концентраций интерлейкинов и TNF α (пг/мл) у пациентов с ЦМА и контрольной группы. *Примечание:* P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и контрольной групп; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й и контрольной групп; P3 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и 2-й групп, ($p < 0.0125$ с поправкой Бонферрони)

Fig. 1. Indicators of serum concentrations interleukins and TNF α (pg/ml) in patients with CMA and control group. *Note:* P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3- indicator of statistical difference between the parameters of the 1st and 2nd groups, ($p < 0.0125$ with Bonferroni correction)

регуляции ангиогенеза за счет регуляции активности Nox2-НАДФН-оксидазы и хемоаттракции моноцитов, что потенциально ведет к активации оксидативного стресса, нейровоспаления и пролиферации эндотелиальных клеток микрососудистого русла [20].

Ограничения. Основным ограничением явилась недостаточная выборка пациентов, что было

обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики.

Заключение. Прогрессирование церебральной микроангиопатии, объективизированное данными МРТ сопровождается нарастанием когнитивного дефицита преимущественно в мнестической и управляющей сферах. Результаты исследования позволяют рассматривать повышенную продукцию

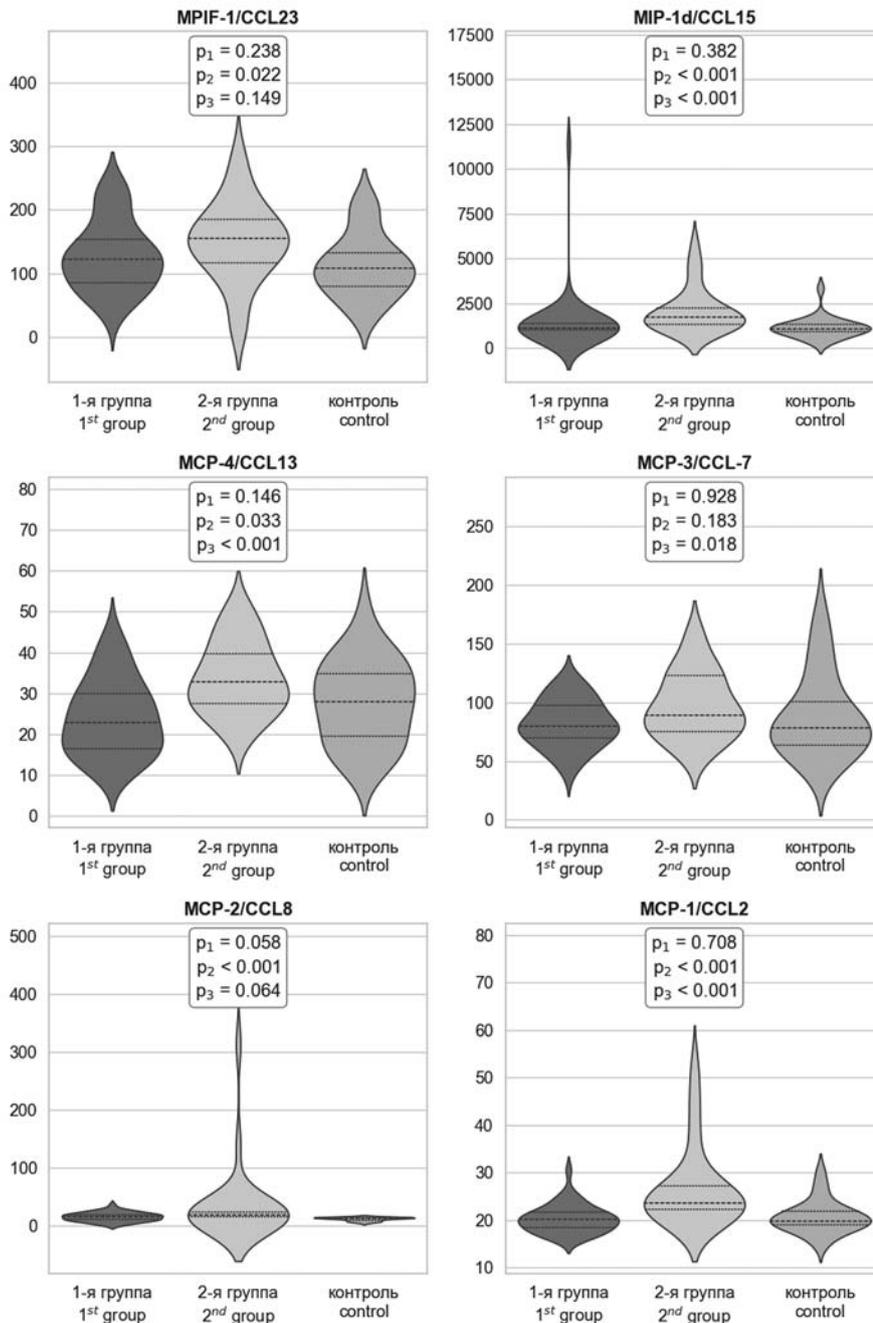


Рис. 2. Показатели сыровоточных концентраций СС — хемокинов (пг/мл) у пациентов с ЦМА и контрольной группы
Примечание: P1 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й группы с контролем; P2 — показатель статистического отличия между параметрами 2-й группы с контролем; P3 — показатель статистического отличия между параметрами 1-й и 2-й групп, ($p < 0.0125$ с поправкой Бонферрони)

Fig. 2. Indicators of serum concentrations of CC — chemokines (pg/ml) in patients with CMA and control group
Note: P1 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st group with control; P2 — indicator of statistical difference between the parameters of the 2nd group with control; P3 — indicator of statistical difference between the parameters of the 1st and 2nd groups, ($p < 0.0125$ with Bonferroni correction)

IL-16 в качестве индикатора прогрессирования ЦМА, а экспрессию IL-1b, IL-6, TNF α , хемокинов MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8 и MIP-1d/CCL15 — в качестве биомаркеров атеро- и ангиогенеза у пациентов с выраженными проявлениями церебральной микроангиопатии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения многоцентровых исследований с большим размером выборки для определения потенциальной ценности хемокинов-лигандов CCR1/CC2 рецепторов в качестве иммунологических маркеров эндотелиальной дисфункции и связанных с ней патологий мелких сосудов головного мозга.

Этический комитет и информированное согласие. Данное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (протокол № 2 от 27.04.21; протокол №46 от 04.02.24). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Center for Clinical Research of Kant Baltic Federal University (Protocol № 2, April 27, 2021; Protocol №46 of February 04, 2024). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено в рамках Государственного задания FZWM-2024-0013.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Григорьева В.Н., Власов Г.Н., Козулина Л.С., Егорская А.Т. Церебральная микроангиопатия по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов, находящихся на длительном программном гемодиализе. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(2):43–52. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52>
2. Khrulev A.E., Shyanova N.A., Grigorieva V.N., Vlasov G.N., Kozulina L.S., Egorovskaya A.T. Cerebral microangiopathy according to magnetic resonance imaging of the brain in patients undergoing long-term programmed hemodialysis. *Russian Neurological Journal.* 2022;27(2):43–52 (Russian). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-2-43-52>
3. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Aug;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>.

4. Соловьева ЭЮ, Амелина ИП. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский Совет.* 2020;(2):16–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
5. Soloveva EY, Amelina IP. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment. *Medical Council.* 2020 ;(2):16–24 (Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-16-24>
6. Zhang DD, Cao Y, Mu JY, Liu YM, Gao F, Han F, Zhai FF, Zhou LX, Ni J, Yao M, Li ML, Jin ZY, Zhang SY, Cui LY, Shen Y, Zhu YC. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study. *Stroke Vasc Neurol.* 2022 Aug;7(4):302–309. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001102>.
7. Hughes C. E., Nibbs, R. J. B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J.* 2018 Aug;285(16):2944–2971. <https://doi.org/10.1111/febs.14466>.
8. Feng Y. Q., Xu Z. Z., Wang Y. T., Xiong Y., Xie W., He Y. Y., Chen L., Liu G. Y., Li X., Liu J., Wu Q. Targeting C-C Chemokine Receptor 5: Key to Opening the Neurorehabilitation Window After Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2022 Apr 28;16:876342. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.876342>.
9. Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Левин О.С. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2024;124(4-2):12-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>
10. Bogolepova AN, Mkhitarjan EA, Levin OS. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(4-2):12–16 (Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404212>
11. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Евдокименко А.Н. Современное состояние проблемы церебральной микроангиопатии при артериальной гипертензии. *Архив патологии.* 2021;83(6):45-53. <https://doi.org/10.17116/20218306145>
12. Gulevskaya TS, Anufriev PL, Evdokimenko AN. Current state of cerebral microangiopathy in hypertension. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021;83(6):45–53 (Russian). <https://doi.org/10.17116/20218306145>
13. Мхитарян Э.А., Фатеева В.В. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с сосудистыми факторами риска: как распознать на гериатрическом приеме. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2024;(1):49–55. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-49-55>
14. Mkhitarjan E.A., Fateeva V.V. Age-Dependent Cerebral Microangiopathy Associated with Vascular Risk Factors: How to Recognize the Signs? *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2024;(1):49–55 (Russian). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2024-49-55>
15. Dri E, Lampas E, Lazaros G, Lazarou E, Theofilis P, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel).* 2023 Jun 20;13(6):1420. <https://doi.org/10.3390/life13061420>.
16. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпуштанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2020;120(12-2):22–31. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012222>
17. Dobrynina LA, Gnedovskaya EV, Zabitova MR, Kremneva EI, Shabalina AA, Makarova AG, Tzipushtanova MM, Filatov AS, Kalashnikova LA, Krotchenkova MV. Clustering of diagnostic MRI signs of cerebral microangiopathy and its relationship with markers of inflammation and angiogenesis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(12-2):22–31 (Russian) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012222>
18. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoessel B, Schoergenhofer C, Datler H, Hohensinner P, Basilio J, Petzelbauer P, Assinger A, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Link-

- ing Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol.* 2019 Feb 4;10:85. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00085>.
14. Ren B, Tan L, Song Y, Li D, Xue B, Lai X, Gao Y. Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Front Neurol.* 2022 Jun 14;13:843953. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.843953>.
 15. Kong Q, Xie X, Wang Z, Zhang Y, Zhou X, Wu L, Yu Z, Huang H, Luo X. Correlations of Plasma Biomarkers and Imaging Characteristics of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci.* 2024 Mar 12;14(3):269. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030269>.
 16. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021 Dec;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>.
 17. Нуржанова З.М., Башкина О.А., Самотруева М.А., Шилова А.А. Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта. *Доктор.Ру.* 2023;22(7):53–57. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57>
 - Nurzhanova Z.M., Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Shilova A.A. Pathogenetic role of monocytic chemoattractant. *Doctor.Ru.* 2023;22(7):53–57 (Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-53-57>
 18. Jian B, Hu M, Cai W, Zhang B, Lu Z. Update of Immunosenescence in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol.* 2020 Nov 18;11:585655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585655>.
 19. Pang N, Lin Z, Wang X, Xu L, Xu X, Huang R, Li X, Li X, Li J. Endothelial cell-derived CCL15 mediates the transmigration of fibrocytes through the CCL15-CCR1 axis in vitro. *Mol Med Rep.* 2020 Dec;22(6):5339–5347. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11610>.
 20. Xue S, Tang H, Zhao G, Fang C, Shen Y, Yan D, Yuan Y, Fu W, Shi Z, Tang X, Guo D. C-C motif ligand 8 promotes atherosclerosis via NADPH oxidase 2/reactive oxygen species-induced endothelial permeability increase. *Free Radic Biol Med.* 2021 May 1;167:181–192. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.022>.

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Иванников А.А., Баширова Е.А., Рамазанов Г.Р.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Резюме

Введение. Одним из новых методов оценки предсердной кардиомиопатии (ПКМ) является спекл-трекинг эхокардиография, позволяющая провести неинвазивную диагностику дисфункции левого предсердия (ЛП).

Цель исследования. Определение диагностической роли деформации миокарда ЛП в развитии кардиоэмболического инсульта (КЭИ).

Материал и методы. В исследование включено 150 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Пациенты разделены на 2 группы: группу I составили 30 пациентов с КЭИ, II — 120 человек с другими этиопатогенетическими типами ИИ. Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда левых камер сердца.

Результаты. Значения диаметра, объема и индексированного объема ЛП в группе I были больше и составили 39 [36,3; 41] мм, 65,5 [55,8; 77,5] мл и 37 [25,8; 44,8] мл/м², соответственно. Показатели деформации миокарда ЛП у пациентов группы I выходили за пределы нормальных значений и статистически значимо отличались, составив 14,1 [22; 5,25]%, -10 [-11,5; -5,25]% и -4,25 [-10,4; 0,575]% для показателей деформации в фазу резервуара (ЛПСрКД), проводника (ЛПСкрКД) и сокращения (ЛПСскрКД), соответственно. При проведении многофакторного регрессионного анализа с поправками на конфаундеры, статистически значимыми показателями оставались ЛПСрКД и ЛПСскрКД. Так, каждое последующее увеличение показателя ЛПСрКД на 1% увеличивало шансы КЭИ в 1,151 раза (ОШ: 1,151, 95% ДИ: 1,043–1,271, p = 0,006), каждое последующее увеличение показателя ЛПСскрКД на 1% — в 1,11 раза (ОШ: 1,102, 95% ДИ: 1,032–1,178, p = 0,004). Для определения оптимального диагностического порога и диагностической эффективности анализа деформации в отношении КЭИ проведен ROC-анализ.

Заключение. В группе I регистрировали статистически значимо более высокие значения размеров и объемов ЛП, а показатели деформации ЛП статистически значимо отличались от показателей II группы и выходили за пределы нормы. Установлено, что статистически значимыми показателями деформации миокарда ЛП, позволяющими диагностировать КЭИ, были ЛПСрКД и ЛПСскрКД.

Ключевые слова: деформация миокарда, левое предсердие, кардиоэмболический инсульт, эхокардиография

Для цитирования: Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Иванников А.А., Баширова Е.А., Рамазанов Г.Р. Роль определения деформации миокарда левого предсердия в комплексной диагностике кардиоэмболического инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):46–54. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-46-54

Для корреспонденции: Баширова Е.А., e-mail: dr.bashirova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Хамидова Л.Т., <https://orcid.org/0000-0002-9669-9164>; e-mail: laila72@mail.ru

Рыбалко Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>, e-mail: rybalko_dr@mail.ru

Иванников А.А., <https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, e-mail: ivannikov_a95@mail.ru

Баширова Е.А., <https://orcid.org/0009-0009-3850-2683>, e-mail: dr.bashirova@mail.ru

Рамазанов Г.Р., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

THE ROLE OF LEFT ATRIAL MYOCARDIAL DEFORMATION ASSESSMENT IN THE COMPREHENSIVE DIAGNOSIS OF CARDIOEMBOLIC STROKE

L.T. Khamidova, N.V. Rybalko, A.A. Ivannikov, E.A. Bashirova, G.R. Ramazanov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Russia

Abstract

Introduction. One of the new methods for assessing atrial cardiomyopathy is speckle tracking echocardiography, which allows for non-invasive diagnosis of left atrial (LA) dysfunction.

Purpose. Determination the diagnostic role of LA myocardial deformation in the development of cardioembolic stroke (CS).

Materials and methods. The study included 150 patients in the acute period of ischemic stroke (IS). The patients were divided into 2 groups: group I consisted of 30 patients with EI, group II — 120 people with other etiopathogenetic types of IS. All patients underwent transthoracic echocardiography with assessment of myocardial deformation of the left chambers of the heart.

Results. The values of LA diameter, volume and indexed volume in group I were greater and amounted to 39 [36.3; 41] mm, 65.5 [55.8; 77.5] ml and 37 [25.8; 44.8] ml/m², respectively. Indicators of myocardial deformation of the LA in patients of group I went beyond normal values and differed statistically significantly, amounting to 14.1 [5.25; 22]%, -10 [-11.5; -5.25]% and -4.25 [-10.4; 0.575]% for the deformation indicators in the reservoir phase (LP-

SrKD), conductor (*LPSprKD*) and contraction (*LPSkKD*), respectively. When conducting multivariate regression analysis adjusted for confounders, *LPSprKD* and *LPSkKD* remained statistically significant indicators. Thus, each subsequent increase in the *LPSrCD* indicator by 1% increased the chances of CEI by 1.151 times (OR: 1.151, 95% CI: 1.043–1.271, $p = 0.006$), each subsequent increase in the *LPSrCD* indicator by 1% — by 1.11 times (OR: 1.102, 95% CI: 1.032–1.178, $p = 0.004$). ROC analysis was performed to determine the optimal diagnostic threshold and diagnostic performance of strain analysis in relation to CS.

Conclusions. In group I, statistically significantly higher values of LA sizes and volumes were recorded, and LA deformation indicators were statistically significantly different from the indicators of group II and were outside the normal range. It was established that statistically significant indicators of LA myocardial deformation, allowing for the diagnosis of CEI, were *LPSprCD* and *LPSrCD*.

Key words: myocardial deformation, left atrium, cardioembolic stroke, echocardiography

For citation: Khamidova L.T., Rybalko N.V., Ivannikov A.A., Bashirova E.A., Ramazanov G.R.

The role of left atrial myocardial deformation assessment in the comprehensive diagnosis of cardioembolic stroke. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):46–54. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-46-54

For correspondence: Bashirova E.A., e-mail: e-mail: dr.bashirova@mail.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Khamidova L.T., <https://orcid.org/0000-0002-9669-9164>; e-mail: laila72@mail.ru

Rybalko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-6973-4430>, e-mail: rybalko_dr@mail.ru

Ivannikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, e-mail: ivannikov_a95@mail.ru

Bashirova E.A., <https://orcid.org/0009-0009-3850-2683>, e-mail: dr.bashirova@mail.ru

Ramazanov G.R., <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, e-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ИИ — ишемический инсульт; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ЛПСпрКД — показатель деформации миокарда в фазу проводника; ЛПСрКД — показатель деформации миокарда в фазу резервуара; ЛПСскрКД — показатель деформации миокарда в фазу сокращения; ОШ — отношение шансов; ПКМ — предсердная кардиомиопатия; ФП — фибрилляция предсердий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) является одной из ведущих причин смертности и утраты трудоспособности населения, заболеваемость которым в Российской Федерации в 2010 г. составила 3,27 случая на 1 тыс. населения, а смертность — 0,96 на 1 тыс. населения [1]. Согласно классификации TOAST выделяют пять патогенетических вариантов ишемического инсульта (ИИ): атеротромботический, кардиоэмболический (КЭИ), лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [2]. Частота развития КЭИ по данным разных авторов варьирует от 29 до 40% [3, 4].

Кардиогенная церебральная эмболия развивается посредством трех механизмов: дилатация полостей сердца, циркуляторный стаз и формирование тромбов в левых камерах и ушке левого предсердия (ЛП) (дилатация ЛП, аневризма левого желудочка); патология аортального и митрального клапанов с формированием образований на створках дегенеративного

и воспалительного происхождения; дефект межпредсердной перегородки с формированием парадоксальной эмболии из венозной системы в артериальное русло [4].

В последние годы в медицинской литературе особое внимание уделяется патологии ЛП как предиктору развития сердечно-сосудистых заболеваний и в частности КЭИ. Определение предсердной кардиомиопатии (ПКМ), предложенное консенсусом рабочей группы экспертов Европейской ассоциации кардиологов в 2016 г., звучит как «любой комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, воздействующих на предсердия и способствующих развитию клинически значимых проявлений». Тогда же была предложена гистологическая (патофизиологическая) классификация ПКМ с использованием аббревиатуры — акронима EHRAS, где E — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация аритмологов); HR — Heart Rhythm Society (Общество сердечного ритма); A — Asia Pacific Heart Rhythm Society (Азиатско-Тихоокеанское общество сердечного ритма); S — Sociedad Latinoamericana De Estimulacion Cardiaca Y Electrofisiologia (Латиноамериканская ассоциация кардиологов и электрофизиологов) [6]:

I — преимущественно миоцит-зависимый тип (первичные изменения кардиомиоцитов);

II — преимущественно фибробласт-зависимый тип (фиброзные изменения миокарда);

III — смешанный миоцит-фибробласт-зависимый тип;

IV — тип, обусловленный инфильтрацией неколлагеновыми отложениями.

Клиническая значимость предложенной классификации определяется важным, объединяющим все классы ПКМ, признаком — электромеханической дисфункцией предсердий как следствие мультифакториального процесса ремоделирования предсердий, повышающего риск развития ФП и ее возможных осложнений. ФП выступает не только следствием, но и одной из основных причин развития ПКМ, которая приводит к ремоделированию миокарда, изменению проницаемости ионных каналов и миокардиальному фиброзу [5]. С другой стороны, существуют исследования, в которых ПКМ выявлена у пациентов с КЭИ без ассоциации с ФП. В качестве возможных причин развития ПКМ у таких пациентов рассматривают сердечно-сосудистую коморбидную патологию. В то же время работы российских и зарубежных авторов выделяют ПКМ как самостоятельный фактор риска развития кардиоэмболических церебральных сосудистых событий вне зависимости от нарушений ритма сердца [6, 7]. Диагностика ПКМ является комплексной задачей и основывается на данных лабораторной и электрофизиологической диагностики, ультразвукового исследования сердца и данных магнитно-резонансной томографии.

Трансторакальная эхокардиография с определением размеров ЛП и его функции является методом первичной диагностики и обладает достаточной информативностью и воспроизводимостью. Спекл-трейкинг ЭхоКГ — это новый метод оценки деформации миокарда ЛП, который позволяет провести анализ функции ЛП во время трех фаз его работы (фаза резервуара, проводника и сокращения) (рис. 1) и обладает прогностической значимостью при различных патологических состояниях [7]. В мировой литературе имеются данные о том, что отклонения показателей деформации миокарда ЛП могут предшествовать его структурным изменениям и таким образом ассоциированы с ремоделированием и фиброзом ЛП, делая данный метод полезным инструментом для дальнейшего мониторинга. Оценка трех фаз функции ЛП, в дополнение к оценке геометрии ЛП, может давать дополнительную информацию о степени ремоделирования ЛП [8].

Таким образом, изучение ПКМ и методов ее диагностики является актуальным для определения этиопатогенетической причины развития ИИ и разработки мер адекватной вторичной профилактики.

Цель исследования: изучить диагностическую значимость метода оценки деформации миокарда ЛП в развитии КЭИ у пациентов с ИИ.

Материал и методы. В исследование включено 150 пациентов в острой стадии ИИ, проходивших обследование и лечение в отделении неотложной неврологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2022 г. Пациенты в исследуемой выборке были разделены на 2 группы в зависимости от диагностированного варианта ИИ. группу I составили 30 пациентов с КЭИ, II — 120 человек с другими этиопатогенетическими вариантами ИИ. При установлении КЭИ

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Характеристика	I группа (n = 30)	II группа (n = 120)	P
Возраст, Me [Q1; Q3], годы	72 [67; 81,3]	66,5 [58,8; 74]	0,027*
Пол, мужчины, n (%)	11 (36,66)	63 (52,5)	0,12
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (96,66)	114 (95)	0,7
Заболевания группы ИБС, n (%)	14 (46,66)	25 (20,83)	0,004*
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	7 (23,33)	21 (17,5)	0,465
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	12 (40)	7 (5,83)	< 0,001*
Летальный исход, n (%)	5 (16,66)	7 (5,83)	0,0512

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, * — статистически значимые различия.

Table 1

Clinical characteristics of patients in the study groups

Characteristic	I group (n = 30)	II group (n = 120)	P
Age, Me [Q1; Q3], years	72 [67; 81.3]	66.5 [58.8; 74]	0.027*
Gender, men, n (%)	11 (36.66)	63 (52.5)	0.12
Arterial hypertension, n (%)	29 (96.66)	114 (95)	0.7
IHD, n (%)	14 (46.66)	25 (20.83)	0.004*
Diabetes mellitus type 2, n (%)	7 (23.33)	21 (17.5)	0.465
Permanent atrial fibrillation, n (%)	12 (40)	7 (5.83)	< 0.001*
Death, n (%)	5 (16.66)	7 (5.83)	0.0512

Note: IHD — ischemic heart disease, * — statistically significant differences.

у пациентов без перманентной формы ФП были выявлены следующие причины кардиоэмболии: тромбоз ЛП и его ушка по данным ЧП-ЭхоКГ или, при невозможности выполнить ЧП-ЭхоКГ, по данным КТ сердца с контрастированием, тромбированная аневризма левого желудочка, пароксизмальная форма ФП по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты с КЭИ были статистически значимо старше. Медиана возраста у пациентов группы I составила 72 [67; 81,3] года, у II — 66,5 [58,8; 74] лет ($p = 0,027$). В исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий по полу. Также не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа — 29 (96,66%) и 114 (95%) ($p = 0,7$) и 7 (23,33%) и 21 (17,5%) ($p = 0,465$) в группах I и II соответственно. Заболевания группы ИБС чаще регистрировали у пациентов с КЭИ и составили 14 (46,66%) случаев в группе I и 25 (20,83%) — во группе II ($p = 0,004$). Пациенты с КЭИ характеризовались более частой встречаемостью постоянной формы ФП, диагностированной у 12 (40%) пациентов группы I и 7 (5,83%) пациентов группы II.

По частоте летальных исходов исследуемые группы были сопоставимы. В ходе госпитализации в группе I умерло 5 (16,66%) пациентов, во II — 7 (5,83%) пациентов ($p = 0,0512$).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнена трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковой системе Philips EPIQ 7 с использованием секторного датчика с частотой сканирования 4–12 МГц. Визуализация сердца выполнялась в основных акустических доступах: парастернальный по длинной оси, парастернальный по короткой оси, апикальный 4-, 2- и 5-тикамерный доступы, а также субкостальный и супрастернальный доступы. Оценку объемов и размеров полостей сердца проводили согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [9].

Дополнительно всем пациентам при поступлении была выполнена спекл-трекинг ЭхоКГ левых камер сердца с использованием программного обеспечения AutoStrain LA УЗ — системы Philips EPIQ 7 с ЭКГ-синхронизацией. Данный метод анализирует траекторию движения участков миокарда, отслеживая пятна серой шкалы (спеклы или естественные акустические маркеры) на двумерном ультразвуковом изображении. Акустические маркеры статистически равномерно распределены по всему миокарду и имеют размер от 20 до 40 пикселей, которые отслеживают автоматически от кадра к кадру. Специальное программное обеспечение позволяет осуществлять пространственную и временную обработку изображений с распознаванием и выделением таких элементов на ультразвуковых изображениях. Геометрический сдвиг каждого спекла представляет собой локальное движение ткани. Когда частота кадров известна, изменение положения спекла позволяет определить его скорость. Таким образом, характер движения ткани миокарда отражается характером движения спеклов. Отслеживая эти точки, рассчитывается деформация миокарда и скорость деформации миокарда [10]. Оценку деформации миокарда ЛП осуществляли в конце систолы желудочков с отслеживанием траектории движения спеклов на протяжении сердечного цикла с изображения в апикальной четырехкамерной позиции с фокусом на левое предсердие. Анализ параметров деформации на протяжении всех фаз сердечного цикла производился автоматически с представлением графика кривой деформации миокарда ЛП, где за показатель деформации миокарда ЛП в фазе резервуара (ЛПСрКД) принимался пиковый положительный показатель кривой деформации, показателем деформации миокарда ЛП в фазу сокращения (ЛПСскрКД) считалась пиковая отрицательная кривая деформации после волны p (сокращение ЛП), а показателем деформации миокарда ЛП в фазе проводника (ЛПСпрКД) считалась разность между пиковыми показателями ЛПСрКД и ЛПСскрКД [11]. В качестве референтных показателей были использованы показатели, предложенные в исследовании Copenhagen City Heart Study (2021) [12].

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы jamovi версии 2.4 для операционной системы macOS Ventura 13.5.2. Количественные переменные представлены с указанием медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Качественные данные представлены в виде указания абсолютного числа и их процентного соотношения (n (%)). Сравнение количественных переменных проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных — с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Для определения диагностической значимости показателей деформации миокарда левого предсердия был использован метод однофакторной и многофакторной биномиальной логистической регрессии с методом обратного исключения с поправкой на возраст, пол и наличие постоянной формы фибрилляции предсердий с последующим расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки диагностической точности многофакторной модели логистической регрессии, а также для определения пороговых значений показателей деформации ЛП использован ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и диагностической эффективности. Оптимальное пороговое значение определялось с помощью индекса Юдена. После определения пороговых значений было рассчитано диагностическое ОШ (дОШ) с 95% ДИ — отношение положительных результатов теста при наличии у пациентов исхода к положительным результатам теста при отсутствии у пациентов исхода, вычисляемое как:

$$\text{дОШ} = \frac{(TP/TN)}{(FN/TN)} (1),$$

где: дОШ — диагностическое отношение шансов, TP (true positive) — число истинно положительных случаев, TN (true negative) — число ложно положительных случаев, FN (false negative) — число ложно отрицательных случаев, TN (true negative) — число истинно отрицательных случаев

Результаты. Как видно из данных табл. 2, у пациентов исследуемых групп статистически значимо отличались такие показатели трансторакальной ЭхоКГ, как диаметр ЛП, объем ЛП, индексированный объем ЛП, ФВ ЛЖ. Диаметр, объем ЛП и индексированный объем ЛП в группе I был больше и составил 39 [36,3; 41] мм, 65,5 [55,8; 77,5] мл и 37 [25,8; 44,8] мл/м² соответственно. ФВ ЛЖ в группе I была статистически значимо ниже, по сравнению с пациентами группы II — 56 [50; 60]% и 59 [56; 62]% ($p = 0,021$), соответственно. В то же время не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по линейным размерам ЛЖ, объемам ЛЖ и толщине его стенок.

Диагностическая эффективность метода speckle-tracking эхокардиографии в дифференциальной диагностике КЭИ. При анализе значений показателей деформации миокарда левых камер сердца нами были обнаружены статистические значимые различия, представленные в таблице 3.

Таблица 2

Основные показатели трансторакальной ЭхоКГ в исследуемых группах

Показатель	I группа (n = 30) Me [Q1; Q3]	II группа (n = 120) Me [Q1; Q3]	p
Диаметр ЛП, мм	39 [36,3; 41]	35 [33; 38]	< 0,001*
Объем ЛП, мл	65,5 [55,8; 77,5]	48,5 [40; 60]	< 0,001*
Индекс ЛП КСО, мл/м ²	37 [25,8; 44,8]	24,5 [21,8; 30,4]	< 0,001*
ТМЖП, мм	12 [11; 13]	13 [12; 14]	0,564
ТЗСЛЖ, мм	12 [10; 13]	12 [10; 12]	0,626
КДР, мм	42,5 [40; 47,5]	45 [42; 48]	0,244
КСР, мм	29 [27; 32]	31 [29; 33]	0,191
КДО, мл	75,5 [67; 102]	90 [71; 106]	0,158
КСО, мл	33 [28; 44,3]	35 [29; 42]	0,710
ФВ ЛЖ, %	56 [50; 60]	59 [56; 62]	0,021*

Примечание: ЛП — левое предсердие, КСО — конечно-систолический объем, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, * — статистически значимые различия.

Таблица 3

Значения показателей деформации миокарда левых камер сердца у пациентов в исследуемых группах

Показатель	I группа (n = 30) Me [Q1; Q3]	II группа (n = 120) Me [Q1; Q3]	p
ЛПСрКД, %	14,1 [5,25; 22]	30,9 [22; 38,3]	< 0,001*
ЛПСпрКД, %	-10 [-11,5; -5,25]	-16,2 [-21,1; -10,6]	< 0,001*
ЛПСскрКД, %	-4,25 [-10,4; 0,575]	-14,5 [-18,1; -9,9]	< 0,001*
GLS ЛЖ, %	-14,7 [-19,5; -11,0]	-21,1 [-23,1; -17,7]	0,013*

Примечание: ЛПСрКД — показатель деформации миокарда в фазу резервуара, ЛПСпрКД, показатель деформации миокарда в фазу проводника, ЛПСскрКД — показатель деформации миокарда в фазу сокращения, GLS — global longitudinal strain — показатель глобальной продольной деформации, ЛЖ — левый желудочек, * — статистически значимые различия.

У пациентов группы I отмечалось увеличение показателей деформации миокарда ЛП во все фазы. У пациентов группы I показатель ЛПСрКД составил — 14,1 [5,25; 22;] % (при норме 39,4 [23; 67,6] %), в фазу ЛПСпрКД — -10 [-11,5; -5,25] % (при норме -23,7 [-44,8; -8,8] %), в фазу ЛПСскрКД — -4,25 [-10,4; -0,575] % (при норме -15,5 [-28,0; -6,4] %). Отмечалось статистически значимое межгрупповое различие для всех показателей деформации миокарда ЛП.

С целью оценки вклада показателей деформации миокарда ЛП в диагностику КЭИ нами был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 4.

В ходе однофакторного регрессионного анализа было установлено, что каждое последующее увеличение показателя ЛПСрКД на 1% повышало шансы диагностировать КЭИ в 1,06 раза (ОШ 1,06, 95% ДИ

Table 2

Main parameters of transthoracic echocardiography in the study groups

Parameter	I group (n = 30) Me [Q1; Q3]	II group (n = 120) Me [Q1; Q3]	p
LA diameter, mm	39 [36.3; 41]	35 [33; 38]	< 0.001*
LA volume, ml	65.5 [55.8; 77.5]	48.5 [40; 60]	< 0.001*
LA ESV index, ml/m ²	37 [25.8; 44.8]	24.5 [21.8; 30.4]	< 0.001*
ITS, mm	12 [11; 13]	13 [12; 14]	0.564
LVESD, mm	12 [10; 13]	12 [10; 12]	0.626
EDR, mm	42.5 [40; 47.5]	45 [42; 48]	0.244
ESR, mm	29 [27; 32]	31 [29; 33]	0.191
EDV, ml	75.5 [67; 102]	90 [71; 106]	0.158
ESR, ml	33 [28; 44.3]	35 [29; 42]	0.710
LVEF, %	56 [50; 60]	59 [56; 62]	0.021*

Note: LA — left atrium, ESV — end-systolic volume, IVST — interventricular septum thickness, LPWT — left ventricular posterior wall thickness, EDD — end-diastolic dimension, ESD — end-systolic dimension, EDV — end-diastolic volume, ESV — end-systolic volume, EF — ejection fraction, LV — left ventricle, * — statistically significant differences.

Table 3

Values of myocardial deformation indices of the left heart chambers in patients in the study groups

Indicator	I group (n = 30) Me [Q1; Q3]	II group (n = 120) Me [Q1; Q3]	p
LASrCD, %	14.1 [5.25; 22]	30.9 [22; 38.3]	< 0.001*
LAScCD, %	-10 [-11.5; -5.25]	-16.2 [-21.1; -10.6]	< 0.001*
LAScrCD, %	-4.25 [-10.4; 0.575]	-14.5 [-18.1; -9.9]	< 0.001*
GLS LV, %	-14.7 [-19.5; -11.0]	-21.1 [-23.1; -17.7]	0.013*

Note: LASrCD — left atrial deformation in the reservoir phase, LAScCD — left atrial deformation in the conductor phase, LAScrCD — left atrial deformation in the contraction phase, GLS — global longitudinal strain — global longitudinal deformation index, LV — left ventricle, * — statistically significant differences.

1,030–1,10, p < 0,001), каждое последующее увеличение показателя ЛПСпрКД на 1% — в 1,15 раза (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,068–1,23, p < 0,001), каждое последующее увеличение показателя ЛПСскрКД на 1% — в 1,145 раза (ОШ 1,145, 95% ДИ 1,077–1,22, p < 0,001).

При проведении многофакторного регрессионного анализа с поправками на конфаудеры, статистически значимыми показателями оставались ЛПСпрКД и ЛПСскрКД. Так, каждое последующее увеличение показателя ЛПСпрКД на 1% увеличивало шансы КЭ в 1,151 раза (ОШ 1,151, 95% ДИ 1,043–1,271, p = 0,006), а каждое последующее увеличение показателя ЛПСскрКД на 1% — в 1,11 раза (ОШ 1,102, 95% ДИ 1,032–1,178, p = 0,004) (табл. 4).

Для оценки диагностической значимости разработанной модели был выполнен ROC-анализ. Чувствительность модели составила 77,8%, специфичность — 78,8%, диагностическая

эффективность — 78,6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,844 (рис. 1).

С целью определения оптимального диагностического порога вероятности развития КЭИ был проведен ROC-анализ с показателями деформации миокарда ЛП в разные фазы (ЛПСрКД, ЛПСпрКД, ЛПСскрКД). При оценке функции ЛП в фазу резервуара пороговое значение стрейн-ЭхоКГ составило 21,2%, в проводниковую фазу — -11,9%, для показателя ЛПСпрКД — -9,1%. Значения данных показателей выше пороговых указывали на высокую вероятность диагностирования КЭИ. Для каждого показателя были рассчитаны чувствительность, специфичность, доШ и 95% ДИ, а также площадь под ROC-кривой (табл. 5, рис. 2).

Обсуждение. В ходе проведенного исследования было установлено, что среди всех пациентов с ИИ, пациенты с КЭИ характеризовались более высокой частотой распространенности заболеваний группы ИБС и постоянной формы ФП, а также имели статистически значимо больший возраст пациентов. Похожие результаты были получены в ретроспективном исследовании K. Gríñán и соавт., в которое было включено 4597 пациентов с острым инсультом, из которых у 956 (20,79%) был диагностирован КЭИ. При анализе клинической характеристики пациентов было установлено, что пациенты с КЭИ были статистически значимо старше — средний возраст составил $80 \pm 9,14$ лет ($p < 0,001$). Помимо этого, у пациентов с КЭИ статистически значимо чаще были верифицированы такие сопутствующие заболевания как ИБС, ФП, ХСН и ХБП. Частота ИБС составляла 23,4%, ФП — 74,3%, ХСН — 10,4%, ХБП — 6,0% (все $p < 0,05$) [13]. В другом проспективном исследовании S. Manojenj и соавт., включавшем 651 пациента, КЭИ был диагностирован у 76 (11,67%). При анализе клинической характеристики данной подгруппы пациентов установлено, что средний возраст пациентов с КЭИ составил $53,5 \pm 12,2$ года, у 42 (55,26%) пациентов была доказанная ИБС, в то же время ФП встречалась всего у 14 (18,4%) пациентов [14]. В нашем исследовании частота ФП составляла 40%, таким образом, распространенность данного нарушения ритма сердца сильно варьирует несмотря на то, что ФП является общепризнанным фактором риска развития КЭИ [15].

Дисфункция ЛП и связанная с ней ФП являются значимым фактором риска тромбообразования. Между тем, в нашем исследовании было показано, что у 60% пациентов с КЭИ не была диагностирована ФП, однако, при оценке показателей трансторакальной ЭхоКГ у данной категории пациентов было выявлено увеличение размеров и объемов ЛП, а также индексированного объема ЛП ($p < 0,001$). Похожие результаты были опубликованы в исследовании Fergh A. и соавт., в котором было показано, что у пациентов с КЭИ диагностированы более высокие значения индексированного объема ЛП — 45 мл/м² у пациентов с КЭИ против 32 мл/м² ($p < 0,001$) у пациентов без КЭИ [16].

При изучении результатов стрейн-ЭхоКГ в исследуемых группах было выявлено, что у пациентов из группы КЭИ значения показателей деформации ЛП во всех фазах статистически значимо отличались от показателей пациентов с другими типами ИИ, а также выходили за пределы нормальных значений. В исследовании Bhat A. и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с КЭИ

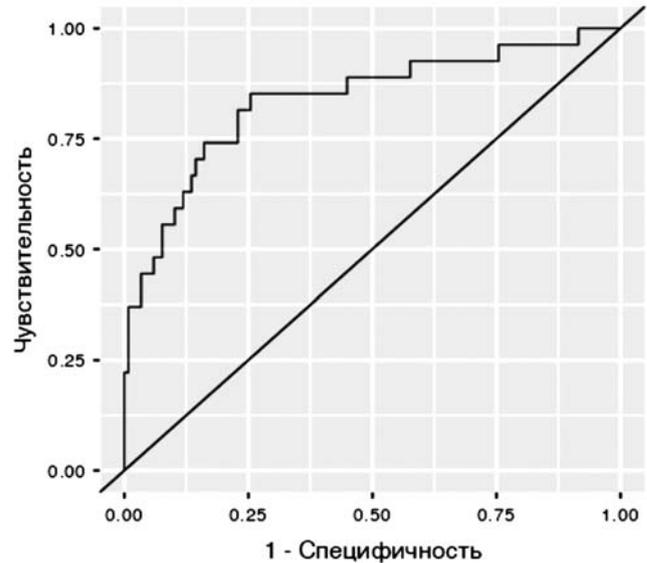


Рис. 1. Диагностическая эффективность разработанной многофакторной модели

Fig. 1. Diagnostic efficiency of the developed multifactorial model: x-axis — sensitivity, y-axis — specificity

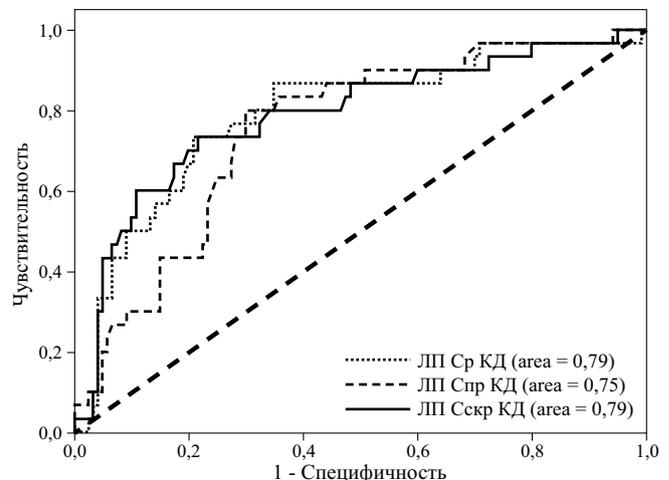


Рис. 2. Диагностическая эффективность показателей стрейн ЭхоКГ ЛП в отношении диагностики КЭИ

Примечание: ЛП Ср КД — показатель деформации миокарда в фазу резервуара, ЛП Спр КД, показатель деформации миокарда в фазу проводника, ЛП Сскр КД — показатель деформации миокарда в фазу сокращения.

Fig. 2. Diagnostic efficiency of LA strain echocardiography parameters in relation to the diagnosis of CEF: x-axis — sensitivity, y-axis — specificity

Note: ЛП Ср КД — left atrial deformation in the reservoir phase, ЛП Спр КД — left atrial deformation in the conductor phase, ЛП Сскр КД — left atrial deformation in the contraction phase.

Результаты регрессионного анализа

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ЛПСрКД, %	1,06	1,030–1,10	< 0,001	–	–	–
ЛПСпрКД, %	1,15	1,068–1,23	< 0,001	1,151	1,042–1,271	0,006
ЛПСскрКД, %	1,145	1,077–1,22	< 0,001	1,102	1,032–1,178	0,004

Примечание: ЛПСрКД — показатель деформации миокарда в фазу резервуара, ЛПСпрКД, показатель деформации миокарда в фазу проводника, ЛПСскрКД — показатель деформации миокарда в фазу сокращения, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Table 4

Results of regression analysis

Indicator	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
LASrCD, %	1.06	1.030–1.10	< 0.001	–	–	–
LASpCD, %	1.15	1.068–1.23	< 0.001	1.151	1.042–1.271	0.006
LASsCD, %	1.145	1.077–1.22	< 0.001	1.102	1.032–1.178	0.004

Note: ASrCD — left atrial deformation in the reservoir phase, LASpCD — left atrial deformation in the conductor phase, LASsCD — left atrial deformation in the contraction phase, OR — odds ratio, 95% CI — 95% confidence interval.

Таблица 5

Диагностическая эффективность пороговых значений показателей деформации миокарда ЛП в разные фазы

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	дОШ	95% ДИ
ЛПСрКД, %	21,2	79,17	73,33	0,788	10,45	4,159–26,258
ЛПСпрКД, %	–11,9	70	80	0,752	9,33	3,517–24,772
ЛПСскрКД, %	–9,1	78,33	73,33	0,786	9,94	3,969–24,908

Примечание: ЛПСрКД — показатель деформации миокарда в фазу резервуара, ЛПСпрКД, показатель деформации миокарда в фазу проводника, ЛПСскрКД — показатель деформации миокарда в фазу сокращения, AUC — площадь под кривой, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Table 5

Diagnostic efficiency of threshold values of LA myocardial deformation parameters in different phases

Parameter	Threshold value	Sensitivity, %	Specificity, %	AUC	OR	95% CI
LASrCD, %	21.2	79.17	73.33	0.788	10.45	4.159–26.258
LASpCD %	–11.9	70	80	0.752	9.33	3.517–24.772
LASsCD, %	–9.1	78.33	73.33	0.786	9.94	3.969–24.908

Note: Note: ASrCD — left atrial deformation in the reservoir phase, LASpCD — left atrial deformation in the conductor phase, LASsCD — left atrial deformation in the contraction phase, AUC — area under curve OR — odds ratio, 95% CI — 95% confidence interval.

показатели деформации ЛП в фазы резервуара, кондукта и сокращения также отличались от показателей в группе не КЭИ (все $p < 0,01$) [17]. В другом проспективном когортном исследовании I-LASER, посвященном изучению взаимосвязи между показателями стрейн-ЭхоКГ и КЭИ показано, что пациенты с более сохранной функцией резервуара ЛП имеют более низкий риск КЭИ независимо от демографических данных, факторов риска и ФП. Резервуарная функция ЛП играет важную роль в наполнении ЛЖ за счет поддержания градиента давления, необходимого для наполнения ЛЖ в диастоле. Следовательно, сохранная функция резервуара ЛП будет связана с более низкой вероятностью КЭИ, и, поскольку ЛП и ЛЖ тесно взаимосвязаны между собой, нарушение резервуарной функции может отражать диастолическую дисфункцию. Авторами был сделан вывод, что показатели функции резервуара ЛП являются более информативными для истинной оценки его дисфункции [18].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что определение деформации миокарда ЛП

с помощью метода стрейн-ЭхоКГ обладает прогностической значимостью в отношении выявления кардиоэмболического варианта ИИ. Было показано, что у пациентов в остром периоде ИИ с патологическими значениями деформации ЛП существует высокая вероятность диагностики КЭ. Также в ходе исследования нами были определены пороговые значения показателей для оценки вероятного развития КЭИ.

Таким образом, показатели метода стрейн-ЭхоКГ могут быть дополнительным диагностическим критерием для оценки риска КЭ у пациентов с ИИ. В перспективе метод может быть включен в алгоритм обследования пациентов с ИИ для дифференциальной диагностики КЭИ.

Заключение. Пациенты из группы КЭИ были статистически значимо старше и характеризовались более высокой частотой встречаемости таких сопутствующих заболеваний, как ИБС и постоянная форма ФП. Также пациенты данной группы отличались более выраженными эхокардиографическими признаками ремоделирования левого предсердия,

а следовательно, и более выраженными нарушениями параметров деформации миокарда левого предсердия. Установлено, что статистически значимыми показателями деформации миокарда ЛП, позволяющими диагностировать КЭИ были ЛПСпрКД и ЛПСскрКД. Были определены пороговые значения показателей деформации миокарда ЛП, выше которых прогнозировались высокие шансы диагностировать КЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351> Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009-2010). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(5):4-10. (In Russ). <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
3. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062–8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1062>
4. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2019;119(3–2):5–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325> Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Polunina OS, Polunina EA. An analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3–2):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>
5. Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):71–76. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76> Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Adamyan K.G. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-71-76>
6. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S; Document Reviewers: EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1):e3–e40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>
7. Вайханская Т.Г., Курушко Т.В., Персидских Ю.А., Свицкая Л.Н. Предсердная кардиомиопатия — новая концепция с давней историей. [https://doi.org/Российский кардиологический журнал.2020;25\(11\):3942](https://doi.org/Российский кардиологический журнал.2020;25(11):3942). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3942> Vaikhanskaya T.G., Kurushko T.V., Persianskikh Yu.A., Sivitskaya L.N. Atrial cardiomyopathy — a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3942. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-3942>
8. Hopman LHGA, Mulder MJ, van der Laan AM, Demirkiran A, Bhagirath P, van Rossum AC. et al. Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2021 Nov 11;23(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00820-6>
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015 Jan;28(1):1–39. e14. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
10. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography — basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009 May;5(2):133–48. <https://doi.org/10.2174/157340309788166642>
11. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>
12. Hauser R, Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MCH, Duus LS, Johansen ND, Sengeløv M, Marott JL, Jensen G, Schnohr P, Søgaard P, Møgelvang R, Biering-Sørensen T. Normal values and reference ranges for left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: the Copenhagen City Heart Study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022. 23(1):42–51. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab201>
13. Griñán K, Arboix A, Massons J, Diez L, Vergés E, Gil F, Arboix-Alió J, Sánchez-López MJ, García-Eroles L. Cardioembolic stroke: risk factors, clinical features, and early outcome in 956 consecutive patients. *Revista de investigación clínica*. 2020 May 7;73(1):023–030. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000227>
14. Manorenj S., Barla S., Jawalker S. Prevalence, risk factors and clinical profile of patients with cardioembolic stroke in South India: a five-year prospective study. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2020. 7(7):2708–2714. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20203002>
15. Wang L, Chen Y, Shen W, Fan X, Jia M, Fu G, Chi X, Liang X, Zhang Y. A bibliometric analysis of cardioembolic stroke from 2012 to 2022. *Current Problems in Cardiology*. 2023 Mar;48(3):101537 <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101537>
16. Ferkh A, Brown P, O'Keefe E, Zada M, Duggins A, Thiagalingam A, Altman M, Boyd A, Byth K, Kizana E, Dennis AR, Thomas L. Clinical and echocardiographic characteristics of cardioembolic stroke. *European Journal of Neurology*. 2019 Oct;26(10):1310–1317 <https://doi.org/10.1111/ene.13981>
17. Bhat A, Chen HHL, Khanna S, Mahajan V, Gupta A, Burdusel C, Wolfe N, Lee L, Gan GCH, Dobbins T, MacIntyre CR, Tan TC. Diagnostic and Prognostic Value of Left Atrial Function in Identification of Cardioembolism and Prediction of Outcomes in Patients with Cryptogenic Stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022 Oct;35(10):1064–1076. doi: 10.1016/j.echo.2022.05.018

18. Johansen MC, Doria de Vasconcellos H, Nazarian S, Lima JAC, Gottesman RF. The Investigation of Left Atrial Structure and

Stroke Etiology: The I-LASER Study. J Am Heart Assoc. 2021 Jan 19;10(2):e018766. doi: 10.1161/JAHA.120.018766

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 08.06.2024

ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Ирикова М.А.¹, Клишкин А.В.¹, Скрипченко Е.Ю.^{1,2}, Скрипченко Н.В.^{1,2}, Войтенков В.Б.^{1,3}, Васильева Ю.П.¹, Иванова Г.П.¹, Астапова А.В.¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Академия постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Введение. При обследовании пациентов с поражением лицевого нерва могут применяться нейрофизиологические методы (электронейромиография — ЭНМГ, реже транскраниальная магнитная стимуляция — ТМС), ультразвуковое исследование (УЗИ). На сегодняшний день нормативные инструментальные показатели лицевого нерва представлены ограниченно у взрослых, у детей они практически не изучены. Нами представлены референсные значения показателей ЭНМГ, ТМС, УЗИ лицевого нерва у здоровых детей с учетом возрастной динамики.

Цель работы. Определение нейрофизиологических и ультразвуковых показателей лицевого нерва у здоровых детей.

Материал и методы. Методами УЗИ, ТМС и ЭНМГ было обследовано 65 детей в возрасте с 5 лет до 18 лет без признаков неврологической симптоматики. Дополнительно ретроспективно проанализированы результаты ЭНМГ лицевого нерва у здоровых детей до 5 лет ($n = 24$). Статистическая обработка проводилась с оценкой нормальности распределения значений и использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Выявлено возраст-зависимое повышение амплитуд М-ответов *m. nasalis*, *m. orbicularis oculi*, амплитуд и площадей вызванных моторных ответов (ВМО) *m. frontalis*, *orbicularis oculi*, *nasalis*, латентности ВМО *m. orbicularis oculi* у детей старше 12 лет. По данным УЗИ значимых возрастных различий по диаметру и глубине залегания лицевого нерва у детей с 5 до 12 лет и с 12 до 18 лет не выявлено.

Заключение. Полученные нормативные показатели ЭНМГ, ТМС, УЗИ для детей разных возрастных групп могут применяться в повседневной клинической и исследовательской практике.

Ключевые слова: дети, лицевой нерв, электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция, ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Ирикова М.А., Клишкин А.В., Скрипченко Е.Ю., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Васильева Ю.П., Иванова Г.П., Астапова А.В. Возрастная характеристика нейрофизиологических и ультразвуковых показателей лицевого нерва у здоровых детей. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):55–61. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-55-61

*Для корреспонденции: Клишкин А.В., e-mail: klinkinpark@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Ирикова М.А., <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>; e-mail: dr.bedova@yandex.ru

Клишкин А.В., <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Скрипченко Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>; e-mail: skripchenko.ey@niidi.ru

Войтенков В.Б., <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>; e-mail: vlad203@mail.ru

Скрипченко Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>; e-mail: snv@niidi.ru

Васильева Ю.П., <https://orcid.org/0000-0002-4732-8623>; e-mail: vasiliev.yar@gmail.com

Иванова Г.П., <https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>; e-mail: ivanovagp@yandex.ru

Астапова А.В., <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>; e-mail: anna-syrovcev@mail.ru

THE AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF NEUROPHYSIOLOGICAL AND ULTRASOUND PARAMETERS OF THE FACIAL NERVE IN HEALTHY CHILDREN

Irikova M.A.¹, Klimkin A.V.¹, Skripchenko E.Yu.^{1,2}, Voitenkov V.B.^{1,3}, Skripchenko N.V.^{1,2}, Vasilyeva Yu.P.¹, Ivanova G.P.¹, Astapova A.V.¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Postgraduate Education Academy of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Neurophysiological methods, such as nerve conduction studies (NCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS), as well as nerve ultrasound (US), can be used to examine patients with facial neuropathy. Currently,

normative instrumental facial parameters exist only for adults and have not been studied in children. We have provided age-related reference values for NCS, TMS and nerve US of the facial nerve in healthy children.

Objective. *The determination of age-specific neurophysiological and ultrasound parameters of the facial nerve in healthy children.*

Material and methods. *NCS, TMS, and nerve US were used to examine 65 children aged 5 to 18 without neurological symptoms. In addition, the results of facial NCS in healthy children under 5 (n = 24) were analyzed retrospectively. Statistical analysis was processed with an assessment of normality of distribution and the use of parametric or non-parametric tests.*

Results. *An age-related increase in the amplitude of M-wave was revealed for m. nasalis and m. orbicularis oculi, as well as in the amplitude, the latency and the area of motor evoked potentials (MEP) for m. frontalis, m. orbicularis, and m. nasalis. According to nerve US, there were no significant differences in diameter and depth of the facial nerve between children aged 5–12 and 12–18.*

Conclusion. *The obtained normative parameters for facial NCS, TMS, and nerve US in children of different age groups can be used in both everyday clinical and research practices.*

Key words: children, facial nerve, nerve conduction study, transcranial magnetic stimulation, nerve ultrasound

For citation: Irikova M.A., Klimkin A.V., Skripchenko E.Yu., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Vasilyeva Yu.P., Ivanova G.P., Astapova A.V. The age-related characteristics of neurophysiological and ultrasound parameters of the facial nerve in healthy children. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):55–61. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-55-61

For correspondence: Klimkin A.V., e-mail: klinkinpark@mail.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Irikova M.A., <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>; e-mail: dr.bedova@yandex.ru

Klimkin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Skripchenko E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>; e-mail: skripchenko.ey@niidi.ru

Voitenkov V.B., <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>; e-mail: vlad203@mail.ru

Skripchenko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>; e-mail: snv@niidi.ru

Vasilyeva Yu.P., <https://orcid.org/0000-0002-4732-8623>; e-mail: vasiliev.yar@gmail.com

Ivanova G.P., <https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>; e-mail: ivanovagp@yandex.ru

Astapova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>; e-mail: anna-syrovcev@mail.ru

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

Сокращения: ВМО — вызванный моторный ответ, М-ответ — моторный ответ, НЛН — невропатия лицевого нерва, ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция, УЗ — ультразвуковой, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭМГ — электромиография, ЭНМГ — электронейромиография.

Введение. Невропатия лицевого нерва (НЛН) у детей является наиболее часто встречающейся мононевропатией [1, 2]. В структуре превалирует идиопатическая НЛН, но встречаются и причинно-опосредованные поражения, в частности инфекционные (ассоциированные с герпесвирусами, энтеровирусами, клещевым боррелиозом и др.), реже отогенные, опухолевые, травматические, аутоиммунные и другие [3]. На данный момент единый стандарт инструментального обследования детей с поражением лицевого нерва не разработан. К широко применимым методикам обследования данных пациентов относятся стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), ультразвуковое исследование (УЗИ).

ЭНМГ является основным методом оценки характера и степени поражения лицевого нерва при НЛН, может применяться для прогнозирования исходов заболевания, однако ее информативность в остром

периоде в первые 7–10 дней недостаточная вследствие отсроченного снижения показателей из-за сохранной аксональной возбудимости [4, 5]. В то же время ТМС у взрослых пациентов с НЛН в первые 7 суток заболевания более чувствительна в оценке изменений аксональной возбудимости в сравнении с ЭНМГ [6], однако ее роль у детей практически не изучена, а возрастные нормативные показатели не разработаны.

УЗИ нервов широко применяется в диагностике моно- и полиневропатий. Известны исследования по оценке возрастной динамики толщины периферических нервов у детей, при этом исследовались преимущественно нервы конечностей [7–9]. С помощью УЗИ у здоровых взрослых были разработаны нормативные значения диаметра лицевого нерва в области сосцевидного отростка [10, 11] и в толще околоушной железы [12], однако у детей ультразвуковые (УЗ) данные представлены только в одном исследовании без оценки возможных возрастных различий [13]. Ранее с помощью магнитно-резонансной томографии у взрослых с НЛН было выявлено более поверхностное залегание лицевого нерва после выхода из шилососцевидного отверстия на стороне поражения [14]. Глубина залегания с помощью УЗИ оценивалась только в одном исследовании

Таблица 1

Нормативные показатели ЭНМГ лицевого нерва у детей в разных возрастных группах

Показатель М-ответа	до 1 года n = 11		с 1 года до 3 лет n = 10		с 3 лет до 7 лет n = 16		с 7 лет до 12 лет n = 18		с 12 лет до 18 лет n = 34	
	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max
Амплитуда <i>m. nasalis</i> , мВ	0,7 ± 0,2	0,5–1,1	1,1 ± 0,2	0,9–1,4	1,6 ± 0,5	0,8–2,7	1,9 ± 0,5	1,0–2,5	2,4 ± 0,7	0,8–3,6
Латентность <i>m. nasalis</i> , мс	2,6 ± 0,5	1,9–3,1	2,9 ± 0,2	2,4–3,2	2,8 ± 0,4	2,1–3,3	2,8 ± 0,4	1,9–3,5	2,8 ± 0,2	2,4–3,2
Амплитуда <i>m. orbicularis oculi</i> , мВ	0,5 ± 0,1	0,4–0,7	1,2 ± 0,2	1,0–1,5	1,7 ± 0,6	0,9–2,4	2,4 ± 0,7	1,2–3,3	2,0 ± 0,6	1,0–2,9
Латентность <i>m. orbicularis oculi</i> , мс	2,7 ± 0,2	2,5–3,0	2,7 ± 0,2	2,4–3,0	2,5 ± 0,3	2,0–2,9	2,4 ± 0,3	2,0–2,9	2,8 ± 0,4	2,2–3,9

Table 1

Normative parameters of the facial nerve conduction study in children of different age groups

The parameter of M-wave	up to 1 year n = 11		from 1 year old to 3 years old n = 10		from 3 years old to 7 years old n = 16		from 7 years old to 12 years old n = 18		from 12 years old to 18 years old n = 34	
	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max	M ± SD	min-max
Amplitude of M-wave <i>m. nasalis</i> , mV	0.7 ± 0.2	0.5–1.1	1.1 ± 0.2	0.9–1.4	1.6 ± 0.5	0.8–2.7	1.9 ± 0.5	1.0–2.5	2.4 ± 0.7	0.8–3.6
Latency of M-wave <i>m. nasalis</i> , ms	2.6 ± 0.5	1.9–3.1	2.9 ± 0.2	2.4–3.2	2.8 ± 0.4	2.1–3.3	2.8 ± 0.4	1.9–3.5	2.8 ± 0.2	2.4–3.2
Amplitude of M-wave <i>m. orbicularis oculi</i> , mV	0.5 ± 0.1	0.4–0.7	1.2 ± 0.2	1.0–1.5	1.7 ± 0.6	0.9–2.4	2.4 ± 0.7	1.2–3.3	2.0 ± 0.6	1.0–2.9
Latency of M-wave <i>m. orbicularis oculi</i> , ms	2.7 ± 0.2	2.5–3.0	2.7 ± 0.2	2.4–3.0	2.5 ± 0.3	2.0–2.9	2.4 ± 0.3	2.0–2.9	2.8 ± 0.4	2.2–3.9

у здоровых взрослых и составила $8,5 \pm 1,3$ мм [10], у здоровых детей данные не разработаны.

Учитывая наличие возрастных особенностей проводимости и аксональной возбудимости периферических нервов верхних и нижних конечностей у детей [15, 16], важным научным направлением является анализ именно возрастных различий нормативных нейрофизиологических и ультразвуковых показателей лицевого нерва. На текущий момент, разработка нормативных показателей структурных и функциональных характеристик лицевого нерва у детей требует дальнейшего исследования.

Цель исследования. Определение показателей ЭНМГ, ТМС, УЗИ лицевого нерва, отражающих структурные, функциональные особенности лицевого нерва у здоровых детей, с целью их дальнейшего применения как референсных, в том числе для более точной оценки степени поражения лицевого нерва.

Материал и методы. Методами ЭНМГ, ТМС и УЗИ было обследовано 65 здоровых детей в возрасте с 5 лет до 18 лет без признаков неврологической симптоматики. Дополнительно ретроспективно проанализированы результаты ЭНМГ лицевого нерва у здоровых детей до 5 лет ($n = 24$).

ЭНМГ лицевого нерва проводилась по стандартной методике [17, 18] путем супрамаксимальной электрической стимуляции лицевого нерва («НейроМВП-4», РФ, г. Иваново) в области трагуса (кпереди от нижней части мочки уха) с регистрацией моторных ответов (М-ответов) мимических мышц с двух сторон: *m. orbicularis oculi*, *m. nasalis*. Оценивалась латентность М-ответа от начала до негативного пика (мс), амплитуда М-ответа (мВ).

Поверхностная электромиография (ЭМГ) мимических мышц (*m. frontalis*, *m. orbicularis oculi*, *m. nasalis*, *m. orbicularis oris*) при максимальном произвольном напряжении также проводилась по стандартной методике [17, 18] с наложением на двигательные точки мышц лица отводящего биполярного поверхностного электрода с фиксированным межэлектродным расстоянием, проводилась оценка максимальных и средних амплитудных значений интерференционной кривой (мкВ).

Диагностическая периферическая ТМС лицевого нерва выполнялась в соответствии с международными рекомендациями [19] с использованием диагностического транскраниального магнитного стимулятора («Нейро-МС», РФ, г. Иваново). Стандартный койл 12,5 см располагался в проекции канала височной кости (теменно-затылочной области) ипсилатерально исследуемой мышце, активный и референтный электроды для регистрации вызванного моторного ответа (ВМО) — также как при выполнении ЭНМГ. Для анализа показателей ВМО выбирался воспроизводимый в трех сериях ответ с максимальной амплитудой и минимальной латентностью. Оценивались амплитуды и латентности ВМО мимических мышц (*m. orbicularis oculi*, *m. nasalis*).

УЗИ экстракраниальной части лицевого нерва проводилось с помощью ультразвуковой системы экспертного класса (Philips EPIQ5, Нидерланды) и линейного высокочастотного датчика 15–18 МГц. Датчик располагался позади ушной раковины кпереди от сосцевидного отростка так, чтобы тень отростка попадала в область сканирования. Диаметр лицевого нерва измерялся с включением гиперэхогенных

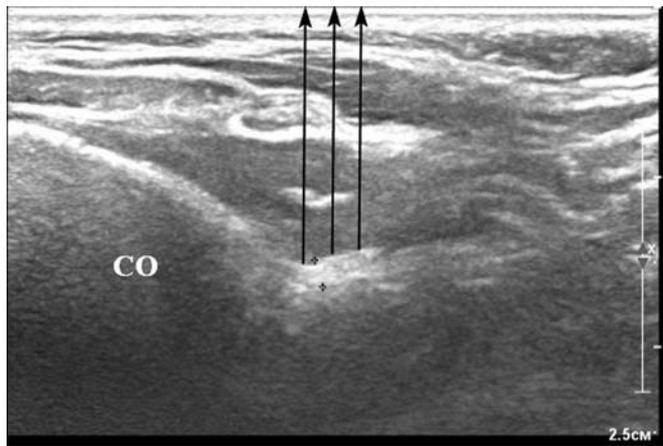


Рис. 1. Схема измерения глубины залегания и диаметра лицевого нерва при ультразвуковом исследовании (плюсы — измерение диаметра, черные стрелки — измерение глубины залегания лицевого нерва, CO — сосцевидный отросток)
Fig. 1. Measuring the depth and diameter of the facial nerve during facial nerve ultrasound (the white arrow — diameter measurement, the black arrows — average measurement of the depth of the facial nerve, CO — mastoid process)

стенки. Глубина залегания измерялась с помощью встроенного измерения «глубина 2 D» от проксимальной стенки нерва к поверхности кожи, в анализ включается среднее значение глубины залегания и диаметра нерва после трех измерений (рис. 1).

Статистическая обработка включала определение нормальности распределения. Сравнение между возрастными группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента в зависимости от нормальности распределения, при оценке значимости различий показателей в трех и более группах — ANOVA теста (уровень значимости $p = 0,05$).

Результаты. Нормативные показатели амплитуд и латентностей М-ответов мимических мышц у детей разных возрастных групп представлены

в таблице 1. Установлено постепенное увеличение амплитуд М-ответов *m. nasalis* и *m. orbicularis oculi* у детей с возрастом, достоверные различия регистрируются между группами детей грудного возраста (до года) и группами старше 3 лет, $p < 0,05$. Также амплитуды М-ответов *m. nasalis* в возрасте с 12 до 18 лет значимо выше, чем у детей младше 12 лет, $p < 0,05$ (рис. 2). Достоверных возрастных различий по латентности М-ответов у детей не выявлено, также не выявлено гендерных различий как по амплитуде, так и по латентности М-ответов мимических мышц.

По данным поверхностной ЭМГ мимических мышц было установлено достоверное повышение средней ($p = 0,003$) и максимальной ($p = 0,004$) амплитуд интерференционной ЭМГ кривой *m. frontalis* у детей с 12 до 18 лет в сравнении с детьми с 5 до 12 лет, амплитудные показатели поверхностной ЭМГ остальных исследованных мимических мышц достоверно не различались (табл. 2).

По данным периферической ТМС лицевого нерва впервые было определено достоверное увеличение амплитуд и площадей ВМО *m. frontalis* ($p = 0,02$), *m. orbicularis oculi* ($p = 0,02$), *m. nasalis* ($p = 0,002$), а также увеличение латентности ВМО *m. orbicularis oculi* с $2,4 \pm 0,2$ мс до $2,7 \pm 0,3$ мс ($p = 0,03$) у детей старше 12 лет (рисунок 3, 4). Достоверных возрастных различий показателей ВМО *m. orbicularis oris* не выявлено.

При проведении УЗИ установлено отсутствие достоверных гендерных и возрастных различий ультразвуковых показателей диаметра и глубины залегания экстракраниальной части лицевого нерва у детей с 5 до 12 лет и с 12 до 18 лет. Нормативные показатели УЗИ лицевого нерва у детей с 5 до 18 лет представлены в таблице 3.

Обсуждение. ЭНМГ и ТМС изменения, вероятно, могут отражать закономерное увеличение возбудимости аксонов лицевого нерва за счет процесса

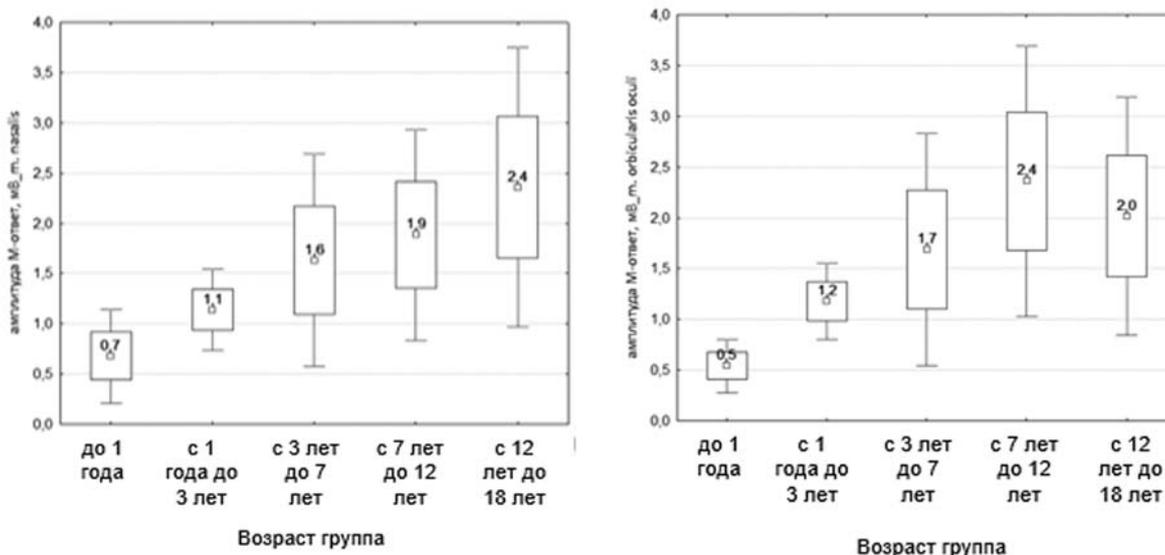


Рис. 2. Возрастная динамика амплитуды М-ответа *m. nasalis* (слева) и *m. orbicularis oculi* (справа) у детей
Fig. 2. Age dynamics of the amplitude of the M-wave of *m. nasalis* (left) and *m. orbicularis oculi* (right) in children

миелинизации, продолжающегося по мере взросления детей. Также на эти параметры могут влиять увеличение количества межнейронных связей, расширение и усложнение моторных карт коры головного мозга, глиальные изменения, связанные с развитием нервной системы как на центральном, так и на периферическом уровнях [20]. Известно, что у здоровых детей процесс миелинизации моторных путей носит нелинейный характер [21, 22]. Как на центральном, так и на периферическом уровнях для нормальной миелинизации важное значение также играет процесс синтеза и процессинга большого количества протеинов через систему эндоплазматического ретикула [23, 24]. Все эти изменения в результате приводят к получаемым с помощью методик клинической электрофизиологии параметрам. Амплитуды как М-ответа при электрической стимуляции нерва, так и ВМО при магнитной стимуляции также напрямую зависят от количества и состояния миелинизации аксонов нерва.

Полученные различия по поверхностной ЭМГ *m. frontalis* возможно связаны с затруднением выполнения команды «поднять брови вверх» детьми младше 12 лет, однако не исключены и психологические факторы, связанные с экспрессией эмоций. Ранее было показано, что у детей 6–7 лет активация *m. frontalis* происходит при испуганном выражении лица и, в меньшей степени, при грустном [25], при этом у взрослых *m. frontalis* в большей степени активируется при просьбе «нахмурить лоб» нежели при максимальном открытии глаз [26]. У детей 4–7 лет, испытывающих проблемы взаимоотношений со сверстниками, также была выявлена сниженная или атипичная экспрессия лица [27]. Также известно, что амплитуда интерференционной ЭМГ кривой *m. frontalis* у взрослых старше 42,2 лет снижается с 309 мкВ до 174 мкВ ($p = 0,039$) в сравнении с более молодым возрастом [28]. Поверхностная ЭМГ мимических мышц является полезным инструментом в количественной оценке функции лицевого нерва в клинической практике, особенно в педиатрической, однако на сегодняшний день существенным ограничением ее использования

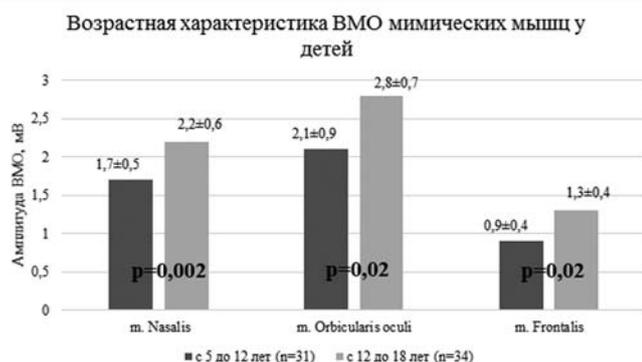


Рис. 3. Возрастная динамика амплитуд вызванных моторных ответов (ВМО) мимических мышц у детей
Fig. 3. Age-related changes in the amplitude of motor evoked potentials (MEP) of facial muscles in healthy children aged 5–18 years

Таблица 2

Возрастная характеристика амплитудных показателей интерференционной кривой поверхностной электромиографии у здоровых детей 5–18 лет.

Показатель интерференционной кривой поверхностной электромиографии	с 5 лет до 12 лет <i>n</i> = 31 <i>M</i> ± <i>SD</i>	с 12 лет до 18 лет <i>n</i> = 34 <i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>p</i>
Максимальная амплитуда <i>m. frontalis</i> , мкВ	509 ± 180	719 ± 283	0,004*
Максимальная амплитуда <i>m. orbicularis oculi</i> , мкВ	557 ± 143	685 ± 266	0,07
Максимальная амплитуда <i>m. nasalis</i> , мкВ	652 ± 421	762 ± 356	0,3
Максимальная амплитуда <i>m. orbicularis oris</i> , мкВ	745 ± 499	833 ± 341	0,5
Средняя амплитуда <i>m. frontalis</i> , мкВ	190 ± 43	246 ± 73	0,003*
Средняя амплитуда <i>m. orbicularis oculi</i> , мкВ	202 ± 34	215 ± 46	0,1
Средняя амплитуда <i>m. nasalis</i> , мкВ	217 ± 90	253 ± 86	0,1
Средняя амплитуда <i>m. orbicularis oris</i> , мкВ	231 ± 120	285 ± 81	0,3

Примечание: * отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) показателей между группами.

Table 2

Age-related characteristics of amplitude parameters in the interference curve of surface electromyography in healthy children aged 5–18 years

The parameter of surface electromyography	from 5 years old to 12 years old <i>n</i> = 31 <i>M</i> ± <i>SD</i>	from 12 years old to 18 years old <i>n</i> = 34 <i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>p</i>
Maximum amplitude <i>m. frontalis</i> , mkV	509 ± 180	719 ± 283	0.004*
Maximum amplitude <i>m. orbicularis oculi</i> , mkV	557 ± 143	685 ± 266	0.07
Maximum amplitude <i>m. nasalis</i> , mkV	652 ± 421	762 ± 356	0.3
Maximum amplitude <i>m. orbicularis oris</i> , mkV	745 ± 499	833 ± 341	0.5
Mean amplitude <i>m. frontalis</i> , mkV	190 ± 43	246 ± 73	0.003*
Mean amplitude <i>m. orbicularis oculi</i> , mkV	202 ± 34	215 ± 46	0.1
Mean amplitude <i>m. nasalis</i> , mkV	217 ± 90	253 ± 86	0.1
Mean amplitude <i>m. orbicularis oris</i> , mkV	231 ± 120	285 ± 81	0.3

Note: * Significant difference ($p < 0.05$) of parameter between the groups.

является неоднородность методов и анализа результатов выполненных исследований. Рекомендуется разработать методические рекомендации и провести крупные проспективные исследования с четко определенными группами пациентов [29].

На сегодняшний день исследований возрастной динамики ультразвуковых показателей диаметра и глубины залегания лицевого нерва у детей не проводилось, данное исследование является пилотным, и требуется дальнейшее проспективное наблюдение на большей когорте пациентов, а также оценка нормативных показателей у детей младше 5 и взрослых

Нормативные показатели диаметра и глубина залегания лицевого нерва у детей с 5 до 12 и с 12 до 18 лет

Показатель УЗИ лицевого нерва	с 5 лет до 12 лет n = 31			с 12 лет до 18 лет n = 34			p
	M ± SD	min-max	Q25-Q75	M ± SD	min-max	Q25-Q75	
Усредненный диаметр лицевого нерва, мм	1,48 ± 0,17	1,16–1,73	1,37–1,62	1,53 ± 0,22	0,90–1,83	1,48–1,63	0,4
Усредненная глубина залегания лицевого нерва, мм	7,37 ± 1,13	4,90–8,92	6,52–8,04	7,45 ± 1,66	5,10–12,6	6,12–8,04	0,15

Table 3

Normative parameters for the diameter and depth of the facial nerve in children aged 5–12 and 12–18 years

The parameter of facial nerve ultrasound	from 5 years old to 12 years old n = 31			from 12 years old to 18 years old n = 34			p
	M ± SD	min-max	Q25-Q75	M ± SD	min-max	Q25-Q75	
Average diameter of facial nerve, mm	1.48 ± 0.17	1.16–1.73	1.37–1.62	1.53 ± 0.22	0.90–1.83	1.48–1.63	0.4
Average depth of facial nerve, mm	7.37 ± 1.13	4.90–8.92	6.52–8.04	7.45 ± 1.66	5.10–12.6	6.12–8.04	0.15

разного возраста. Наиболее информативным является измерение ультразвуковых показателей основного ствола лицевого нерва в проекции сосцевидного отростка, так как именно эти показатели высоко коррелируют с исходом невропатии лицевого нерва [30]. Отсутствие возрастных различий диаметра и глубины залегания у детей с 5 до 12 и с 12 до 18 лет, возможно обусловлено формированием структур лицевого нерва в более раннем возрасте [31], однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Основным ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что требует дальнейшего сбора данных с большим размером возрастных когорт, в том числе, с включением взрослых, однако использование представленных нормативных показателей позволит повысить точность диагностики поражения лицевого нерва у детей с учетом возрастных особенностей. При оценке нейрофизиологических показателей следует обращать особое внимание на детей первого года жизни: как в данной работе, так и в других сходных по дизайну, получаемые параметры достоверно отличаются от таковых, полученных у более взрослых педиатрических пациентов.

Заключение. Полученные нормативные показатели методики ЭНМГ, ТМС и УЗИ для детей разных возрастных групп могут применяться как в повседневной клинической практике, так и при проведении дальнейших исследований в области инструментальной диагностики поражения лицевого нерва у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. проф. В.И. Гузевой. — ООО «Валетудо», 2023. — 766. [Federal Guidelines for Pediatric Neurology / pod red. prof. V.I. Guzevoy. — ООО «Valetudo», 2023. — 766 (In Russ.).]
2. Karalok Z.S., Taskin B.D., Ozturk Z., Gurkas E., Koc T.B., Guven A. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(5):911–917. doi: 10.1007/s00381-018-3742-9
3. Jenke A.C., Stoek L.M., Zilbauer M., Wirth S., Borusiak P. Facial palsy: etiology, outcome and management in children.

Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(3):209–13. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.11.004

4. Савицкая Н.Г., Остафийчук А.В., Супонева Н.А., Янкевич Д.С. Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва. *Нервно-мышечные болезни.* 2012;4:36–43. [Savitskaya N.G., Suponeva N.A., Ostafeichuk A.V., Yankevich D.S. Electroneuromyographic parameters as prognostic criteria in facial nerve palsy outcome. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2012;4:36–43. (In Russ.).]
5. Kwon K.J., Bang J.H., Kim S.H., Yeo S.G., Byun J.Y. Prognosis prediction changes based on the timing of electroneurography after facial paralysis. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(2):213–219. doi: 10.1080/00016489.2021.1976417
6. Lin H.J., Chen P.C., Tsai T.T., Hsu S.P. Comparison of nerve conduction study and transcranial magnetic stimulation for early diagnosis and prognosis prediction of idiopathic facial palsy. *Neurol Sci.* 2021;42(10):4149–4154. doi: 10.1007/s10072-021-05095-4
7. Druzhinin D., Naumova E., Nikitin S. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve.* 2019;60(6):757–761. doi: 10.1002/mus.26715.
8. Бедова М.А., Клишкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Применение ультразвукового исследования периферических нервов в оценке площади поперечного сечения у детей. *Нервно-мышечные болезни.* 2020;10 (2):46–52. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-46-52. [Bedova M.A., Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. Nerve ultrasound in the assessment of cross-sectional area in healthy children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2020;10(2):46–52. (In Russ.).]
9. Abdelnaby R., ELgenidy A., Mohamed K.A., Sonbol Y.T., Elwshahi M.M., Elnouty M.M., Aboutaleb A.M., Ebrahim M.A., Dardeer K.T., Heikal H.A., Gawish H.M., Cartwright M.S. Sonographic reference values of nerve size in children: A systematic and meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2023;67(3):217–225. doi: 10.1002/mus.27773
10. Li S., Guo R.J., Liang X.N., Wu Y., Cao W., Zhang Z.P., Zhao W., Liang H.D. High-frequency ultrasound as an adjunct to neural electrophysiology: Evaluation and prognosis of Bell's palsy. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):77–82. doi: 10.3892/etm.2015.2878
11. Lo Y.L., Fook-Chong S., Leoh T.H., Dan Y.F., Lee M.P., Gan H.Y., Chan L.L. High-resolution ultrasound in the evaluation and prognosis of Bell's palsy. *Eur J Neurol.* 2010;17(6):885–9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02950.x
12. Tawfik E.A. Sonographic characteristics of the facial nerve in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2015;52(5):767–71. doi: 10.1002/mus.24627
13. Клишкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Нейросонография лицевого нерва у детей с идиопатической нейропатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*

- va. 2017;117(12):52-56. doi: 10.17116/jnevro201711712152-56 [Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. Neurosonography of the facial nerve in children with idiopathic neuropathy of facial nerve. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(12):52-56 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201711712152-56].
14. Karaca H., Soydan L., Yildiz S., Toros S.Z. Measurement of the depth of facial nerve at the level of stylomastoid foramen using MR imaging in Bell's palsy. *Clin Imaging*. 2019;58:34–38. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.06.008.
15. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Электронейрографическое исследование диафрагмального нерва у здоровых детей. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(2):53–8. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-53-58 [Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. et al. Conduction studies of phrenic nerve in healthy children. *Nervnomyshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2018;8(2):53–8. doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-53-58 (In Russ.)].
16. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Кипарисова Е.С., Дальсаева М.М., Кореневич К.С. Нейрофизиологические параметры как маркёры процессов взросления и старения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;2:248–261. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-248-261 [Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Kiparisova E.S., Dalsaeva M.M., Korenevich K.S. Neurophysiology parameters as biomarkers of aging. *Current problems of health care and medical statistics*. 2023;2:248–261. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-248-261 (In Russ.)].
17. Команцев В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии. Руководство для врачей. — СПб.: 2006. — 362 с. [Komantsev V.N. Methodological basis of clinical electroneuromyography. Guide for doctors. — St. Petersburg: 2006. — 362 p. (In Russ.)].
18. Preston D.C. Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations / by D.C. Preston, B. Shapiro. Elsevier Health Sciences: 2020. — 720 p.
19. Vucic S., Stanley Chen K.H., Kiernan M.C., Hallett M., Benninger D.H., Di Lazzaro V., Rossini P.M., Benussi A., Bernardelli A., Currà A., Krieg S.M., Lefaucheur J.P., Long Lo Y., Macdonell R.A., Massimini M., Rosanova M., Picht T., Stinear C.M., Paulus W., Ugawa Y., Ziemann U., Chen R. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2023 ;150:131–175. doi: 10.1016/j.clinph.2023.03.010
20. Buyanova I.S., Arsalidou M. Cerebral White Matter Myelination and Relations to Age, Gender, and Cognition: A Selective Review. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:662031. doi: 10.3389/fnhum.2021.662031
21. Lebel C., Treit S., Beaulieu C. A review of diffusion MRI of typical white matter development from early childhood to young adulthood. *NMR Biomed*. 2019;32(4):e3778. doi: 10.1002/nbm.3778
22. Conte S., Zimmerman D., Richards J.E. White matter trajectories over the lifespan. *PLoS One*. 2024;19(5):e0301520. doi: 10.1371/journal.pone.0301520
23. Torii T., Miyamoto Y., Yamauchi J. Myelination by signaling through Arf guanine nucleotide exchange factor. *J Neurochem*. 2024. doi: 10.1111/jnc.16141
24. Yamazaki Y. Oligodendrocyte Physiology Modulating Axonal Excitability and Nerve Conduction. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:123–144. doi: 10.1007/978-981-32-9636-7_9
25. Deschamps P.K., Schutte I., Kenemans J.L., Matthys W., Schutter D.J. Electromyographic responses to emotional facial expressions in 6–7 year olds: a feasibility study. *Int J Psychophysiol*. 2012;85(2):195–9. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.05.004
26. Yun S., Son D., Yeo H., Kim S., Kim J., Han K., Lee S., Lee J. Changes of eyebrow muscle activity with aging: functional analysis revealed by electromyography. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):455e–463e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000052
27. Howe-Davies H., Manstead A.S.R., van Goozen S.H.M. Atypical Facial Expressivity in Young Children with Problematic Peer Relationships. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2024;55(3):695–704. doi: 10.1007/s10578-022-01445-1
28. Alfertshofer M., Engerer N., Frank K., Moellhoff N., Freytag D.L., Cotofana S. Multimodal Analyses of the Aging Forehead and Their Clinical Implications. *Aesthet Surg J*. 2023;43(7):NP531–NP540. doi: 10.1093/asj/sjad009
29. Franz L., de Filippis C., Daloiso A., Biancoli E., Iannacone F.P., Cazzador D., Tealdo G., Marioni G., Nicolai P., Zanoletti E. Facial surface electromyography: A systematic review on the state of the art and current perspectives. *Am J Otolaryngol*. 2024;45(1):104041. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104041
30. Abdulsalam A.J., Analay P., Kaymak B., Kara M., Özçakar L. Ultrasonography in Bell's Palsy: seeing the nerve rather than trialing on the muscles. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(6):3299–3300. doi: 10.1007/s00405-024-08526-y
31. Han A.Y., Gupta S., Novitch B.G. Molecular specification of facial branchial motor neurons in vertebrates. *Dev Biol*. 2018;436(1):5–13. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.01.019

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПРОДУКТА ДЛЯ ЗОНДОВОГО ПИТАНИЯ С АРГИНИНОМ, ЦИНКОМ И АНТИОКСИДАНТАМИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНЫМ ЗОНДОВЫМ ПИТАНИЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Невзорова Д.В.^{1,2}, Сидоров А.В.^{1,3}, Морев А.В.¹, Устинова А.И.^{1*}, Новикова Т.В.⁴

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

² Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Россия

³ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

⁴ Медицинский отдел Департамента специализированного питания компании «ООО «Нутриция» (Nutricia LLC), Москва, Россия

Резюме. Использование специализированных питательных смесей, способствующих заживлению ран, сокращает сроки лечения пролежней, однако такие данные в отношении зондового питания ограничены. **Материал и методы.** Проведена оценка эффективности специализированного продукта для зондового питания с аргинином, цинком и антиоксидантами (Нутризон Эдванст Кубизон, Нутриция) у госпитализированных пациентов с пролежнями в многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах с участием 67 взрослых пациентов, перенесших инсульт или черепно-мозговую травму, со сформированными пролежнями 2–3-й стадии. Зондовое питание с использованием специализированного продукта (СпецП) сравнивалось со стандартным зондовым энтеральным питанием (СтдП).

Результаты. За 28 дней площадь пролежней в группе СпецП сократилась в среднем на 76,9%, а в группе СтдП — на 51,3%; разница составила 26% (95% доверительный интервал (ДИ) 5,9–45,3; $p = 0,013$). К концу исследования у большинства пациентов обеих групп было достигнуто уменьшение средней площади пролежней на 20% и более от исходной величины, при этом различие между группами было статистически не значимым (СпецП — 86,2%, СтдП — 69,2%; $p > 0,05$). Изменение общего балла и составляющих шкалы PUSH[®] за 28 дней было значимым внутри обеих групп ($p < 0,001$), однако между группами статистически не различалось. К концу исследования полное заживление пролежней произошло у 62% пациентов в группе СпецП и у 34,6% пациентов в группе СтдП (разница 27%, 95% ДИ 1,6–56,5; $p = 0,04$). Среднее время полного заживления пролежней сократилось на 3,2 дня (СпецП — 21,3 дня против СтдП — 24,4 дня, 95% ДИ 1,4–4,9; $p = 0,005$).

Заключение. Специализированное зондовое питание способствует более активному заживлению пролежней у госпитализированных пациентов по сравнению со стандартным зондовым питанием.

Ключевые слова: пролежень; шкала PUSH[®]; нутритивная поддержка; специализированное зондовое питание; аргинин; инсульт; черепно-мозговая травма

Для цитирования: Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Морев А.В., Устинова А.И., Новикова Т.В. Клиническая эффективность специализированного продукта для зондового питания с аргинином, цинком и антиоксидантами по сравнению со стандартным зондовым питанием в комплексном лечении пролежней: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах с низким уровнем вмешательства в реальной практике. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(5):62–72. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-62-72

Для корреспонденции: Устинова А.И., e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Конфликт интересов. Сидоров А.В., Морев А.В. и Устинова А.И. заявляют об отсутствии конфликта интересов на момент проведения исследования. Невзорова Д.В. получала вознаграждение за выступления на симпозиумах от компании «Данон СНГ». Новикова Т.В. является сотрудником компании «ООО «Нутриция».

Финансирование. Данное исследование было проведено при поддержке ООО «Нутриция» (Nutricia LLC). Благодарность. Авторы благодарят Фионну Пейдж за поддержку в ходе написания и редактирования, которая была оказана компанией «Данон Трейдинг Медикал Б.В.» (Danone Trading Medical B.V.)

Информация об авторах

Невзорова Д.В., <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; e-mail: gyn_nevzorova@mail.ru

Сидоров А.В., <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>; e-mail: alekssidorov@yandex.ru

Морев А.В., e-mail: nov62017@mail.ru

Устинова А.И., <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>; e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Новикова Т.В., <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>; e-mail: tatyana.novikova@danone.com

CLINICAL EFFICACY OF SPECIALIZED ENTERAL TUBE FEED WITH ARGININE, ZINC AND ANTIOXIDANTS COMPARED WITH STANDARD ENTERAL FEEDS IN COMPLEX PRESSURE ULCERS TREATMENT: AN OPEN-LABEL, REAL-WORLD PRACTICE, LOW INTERVENTIONAL RANDOMIZED PARALLEL-GROUP TRIAL

Nevzorova D.V.^{1,2}, Sidorov A.V.^{1,3}, Morev A.V.¹, Ustinova A.I.¹, Novikova T.V.⁴

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

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

⁴ Medical Department of the Department of Specialized Nutrition of Nutricia LLC, Moscow, Russia

Abstract

Specialised nutritional supplements that promote wound healing shorten the duration of pressure ulcer (PU) healing, but such data are limited in tube-fed patients.

Material and methods. *The effectiveness of a specialized enteral tube feed with arginine, zinc and antioxidants (Nutrison Advanced Cubison) in hospitalized patients with PUs was assessed in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group study involving 67 adult patients with stroke or traumatic brain injury with stage 2–3 pressure ulcers. Tube feed using a specialized product (SpP) was compared with standard enteral tube feed (StdP).*

Results. *Over 28 days, the PU area in the SpP group decreased by an average of 76.9% while in the StdP group by 51.3%; the difference was 26% (95% CI from 5.9% to 45.3%; $p = 0.013$). By the end of the trial, a decrease in the average PU area by 20% and more from the initial size occurred in most patients in both groups, while the difference between the groups was statistically insignificant (SpP 86.2% vs StdP 69.2%; $p > 0.05$). The change in total score and components of PUSH[®] score over 28 days was significant for intragroup changes in both groups ($p < 0.001$), but intergroup change was statistically insignificant. By the end of the study, complete healing of the PU occurred in 62% of patients in the SpP group compared with 34.6% of patients in the StdP group (difference 27%, 95% CI from 1.6% to 56.5%; $p = 0.04$). The mean time for complete PU healing was reduced by 3.2 days (SpP 21.3 days vs StdP 24.4 days, 95% CI 1.4 to 4.9; $p = 0.005$).*

Conclusion. *Specialised enteral tube feed stimulates PU healing in hospitalised patients compared with a standard tube feed.*

Key words: pressure ulcer; PUSH[®] score; nutritional support; specialised enteral tube feed; arginine; stroke; traumatic brain injury

For citation: Nevzorova D.V., Sidorov A.V., Morev A.V., Ustinova A.I., Novikova T.V. Clinical efficacy of specialized enteral tube feed with arginine, zinc and antioxidants compared with standard enteral feeds in complex pressure ulcers treatment: an open-label, real-world practice, low interventional randomized parallel-group trial. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(5):62–72. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-5-62-72

For correspondence: Ustinova A.I., e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Conflict of interest. Sidorov A.V., Morev A.V. and Ustinova A.I. declare no conflict of interest at the time of the study. Nevzorova D.V. received remuneration for speaking at symposiums from Danone CIS. Novikova T.V. is an employee of Nutricia LLC.

Funding. This study was conducted with the support of Nutricia LLC.

Acknowledgements. The authors would like to thank Fionna Page for her writing and editing support provided by Danone Trading Medical B.V. (Danone Trading Medical B.V.)

Information about authors

Nevzorova D.V., <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; e-mail: gyn_nevzorova@mail.ru

Sidorov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1111-2441>; e-mail: alekssidorov@yandex.ru

Morev A.V., e-mail: nov62017@mail.ru

Ustinova A.I., <https://orcid.org/0000-0002-3845-9496>; e-mail: anst.ustinova@gmail.com

Novikova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-2732-3873>; e-mail: tatyana.novikova@danone.com

Received 14.10.2024

Accepted 22.10.2024

Сокращения: ДПП — дополнительное пероральное питание; РКИ — рандомизированные клинические исследования; СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание; PUSH — Pressure Ulcer Scale for Healing (шкала заживления пролежней).

Введение. Неполноценное питание и нутритивная недостаточность являются факторами риска развития и плохого заживления пролежней у лежачих

пациентов [1]. Частота возникновения пролежней у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии высока [2, 3] и является одной из самых высоких среди госпитализированных пациентов [4]. Рекомендуется проводить оценку нутритивного статуса у пациентов с пролежнями или с риском их развития, и в случае выявления нутритивной недостаточности или высокой вероятности ее развития разрабатывать индивидуальный план лечебного питания [1].

Макро- и микронутриенты имеют основополагающее значение для заживления ран: белки

компенсируют потери протеинов с раневым экссудатом и обеспечивают организм субстратом для синтеза белка; цинк как кофактор металлопротеиназ необходим для трансформации проколлагена в тропоколлаген; витамин С способствует созреванию коллагена за счет гидроксирования пролина и лизина; селен выступает кофактором антиоксидантных ферментов и ферментов синтеза нуклеиновых кислот [5–8]. Аргинин, помимо субстратной роли в синтезе белка, в том числе коллагена, является источником образования в эндотелии оксида азота (II), обладающего вазодилатирующим, антимикробным, иммуностропным и ангиогенным эффектами, которые в совокупности способствуют регенераторным процессам [9, 10]. Рекомендуются высококалорийная, богатая белком, аргинином, цинком и антиоксидантами нутритивная поддержка для взрослых пациентов с пролежнями 2-й стадии или риском их развития в случае дефицита питания [1, 24]. Также рекомендуется добавлять аргинин в энтеральное питание для полиморбидных пациентов с пролежнями [11].

Описательный обзор 11 исследований (7 из которых рандомизированные клинические исследования (РКИ)) продемонстрировал пользу от применения обогащенного аргинином и микронутриентами дополнительного перорального питания (ДПП) у пациентов с пролежнями 2-4-й стадий в больницах, домах престарелых, учреждениях длительного ухода и в случае ухода на дому [12]. В крупном РКИ (число наблюдений — 200) было обнаружено, что 8-недельное применение специализированного ДПП, обогащенного белком, аргинином, цинком и антиоксидантами (Кубитан, «Нутриция») по 200 мл дважды в день сокращает среднюю площадь пролежни на 61% (95% доверительный интервал (ДИ) от 54,3 до 67,5) по сравнению с 45,2% результатом (95% ДИ от 38,4 до 52,0), достигавшимся в группе изокалорического изонитрогенного контроля [13]. Кроме того, была показана экономическая эффективность применения специализированного продукта [14]. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование с участием 28 пожилых людей с пролежнями 2-4-й стадий в учреждениях длительного ухода показало, что применение специализированного перорального питания (Кубитан, «Нутриция») по 200 мл дважды в день или специализированного зондового питания (Нутризон Эдванст Кубизон, «Нутриция») по 1 л в день по сравнению со стандартной диетой или стандартным зондовым питанием способствовало ускоренному заживлению пролежни [15]. Однако полученные результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях, а также в других клинических ситуациях, например, у пациентов с острой патологией.

Цель исследования — оценка эффективности использования специализированного высокобелкового энтерального питания для заживления ран, обогащенного аргинином, цинком, витамином С и селеном, у госпитализированных пациентов с пролежнями по сравнению со стандартным зондовым питанием в составе комплексной терапии пролежни.

Материал и методы. Проведено многоцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое, с низким уровнем вмешательства исследование в параллельных группах, в четырех центрах Российской Федерации. Исследование проводилось в соответствии со стандартами лечения, принятыми в Российской Федерации и для профилактики и лечения пролежни использовались традиционные методы. Данное исследование носило наблюдательный (наблюдательный) характер и во многом приближалось к реальной клинической практике. Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва) и зарегистрировано под номерами НРН.34.001 (narnis.ru) и NCT05461911 (clinicaltrials.gov). Исследование выполнялось в соответствии с законодательством Российской Федерации и Хельсинкской декларацией этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека. От пациентов или их законных представителей было получено добровольное письменное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты в возрасте 25–75 лет, госпитализированные в связи с острым нарушением мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой, получающие зондовое питание и имеющие пролежни 2-3-й стадий.

Критерии невключения: гемодинамическая нестабильность (с учетом частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса, потребности в вазопрессорах); тяжелое нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин); умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (класс В или С по Чайлд-Пью); злокачественное новообразование; гиперчувствительность к любым компонентам исследуемого продукта; одновременное участие в другом клиническом исследовании; неуверенность исследователя в желании или способности пациента соблюдать требования протокола; любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые по мнению исследователя могли препятствовать участию пациента в исследовании.

Участие в исследовании заканчивалось, если пациент переходил на пероральное питание, или досрочно, если ухудшение состояния пациента требовало перехода на парентеральное питание, перевода пациента в другую медицинскую организацию, а также в случае развития осложнений, связанных с исследуемым продуктом, отказа от участия по соображениям безопасности, отзыва согласия или в связи со смертью пациента.

Пациенты были рандомизированы на две группы терапии в день обнаружения у них пролежни 2-3-й стадии. В исследуемой группе пациенты получали специализированный продукт для зондового питания, разработанный для диетотерапии хронических ран и пролежни (Нутризон Эдванст Кубизон, «Нутриция», Нидерланды) (СпецП). В контрольной группе использовался стандартный продукт (СтдП) для зондового питания, доступный в данной

Таблица 1

Шкала PUSH® (версия 3.0) для балльной оценки заживления пролежня

Площадь пролежня, см ²	0 0	1 < 0,3	2 0,3–0,6	3 0,7–1,0	4 1,1–2,0	5 2,1–3,0	Баллы субшкалы
		6 3,1–4,0	7 4,1–8,0	8 8,1–12,0	9 12,1–24,0	10 > 24,0	
Количество экссудата	0 нет	1 небольшое	2 умеренное	3 обильное			Баллы субшкалы
Тип ткани	0 рана закрыта	1 эпителий	2 грануляции	3 струп	4 некроз		Баллы субшкалы
							Общий балл

Table 1

PUSH® (version 3.0) for measuring pressure ulcer healing

Area of PU, cm ²	0 0	1 < 0.3	2 0.3–0.6	3 0.7–1.0	4 1.1–2.0	5 2.1–3.0	Subscale scores
		6 3.1–4.0	7 4.1–8.0	8 8.1–12.0	9 12.1–24.0	10 > 24.0	
Amount of exudate	0 none	1 small	2 moderate	3 copious			Subscale scores
Tissue type	0 wound closed	1 epithelium	2 granulation	3 scab	4 necrosis		Subscale scores
							Overall score

медицинской организации. Рандомизация осуществлялась по сквозному алгоритму с использованием вихревого генератора случайных чисел «вихрь Мерсенна» (распределение 1:1 с блочной рандомизацией). Информация о распределении пациента становилась известна врачу и пациенту. Слепой метод оказался невозможным из-за различий в маркировке смесей.

В 100 мл СпецП содержалось 5,5 г белка (21,7% энергетической ценности), 0,85 г аргинина, 38 мг витамина С и 2 мг цинка. Объем СпецП не превышал 1,5 л/сут и лимитировался суточной дозой аргинина 13 г на основании данных литературы [23] из-за опасений по поводу возможного развития желудочно-кишечных расстройств и нестабильности гемодинамики у пациентов в отделении интенсивной терапии. В тех случаях, когда объема 1,5 л СпецП было недостаточно для удовлетворения потребности в питании согласно рекомендациям по нутритивной поддержке больных с пролежнями [1] (суточная норма потребления 30–35 ккал/кг/сут и 1,2–1,5 г белка/кг массы тела/сутки), пациент дополнительно получал СтдП для покрытия потребности в энергии и белке.

СтдП представлял собой обычный продукт для зондового питания, содержащий стандартное количество аргинина, витаминов и минералов для обеспечения расчетной общей суточной нормы потребления 30–35 ккал/кг/день и 1,2–1,5 г белка/кг массы тела/день в соответствии с рекомендациями по нутритивной поддержке [1]. Пищевая ценность зондового питания в обеих группах была одинаковой. Пациенты получали зондовое питание через назогастральный зонд.

Протоколом исследования предусмотрены три визита — скрининговый и два очных визита исследования (В0-В1-В2). Скрининг и визит 1 проводились в день выявления у пациента пролежня 2-3-й стадии после рассмотрения других критериев включения.

На визите 1 проводилась рандомизация пациента в группу и назначение соответствующего продукта для зондового питания. Визит 2 проводился после заживления пролежня, но не позднее 28 дней с момента включения пациента в исследование.

На визите 1 собирались демографические, антропометрические и медицинские данные, включая дату начала энтерального зондового питания, дату обнаружения пролежня и дату инфицирования пролежня (если применимо). Кроме того, на визите 1 и далее ежедневно оценивалось состояние пролежня по Шкале заживления пролежней PUSH® (Pressure Ulcer Scale for Healing) (версия 3.0), разработанной Национальной консультативной группой по пролежням (National Pressure Ulcer Advisory Panel), ныне National Pressure Injury Advisory Panel, США, объединяющей три параметра, оцениваемых в баллах: площадь пролежня, количество экссудата и преобладающий тип ткани в ране (табл.1). Максимально возможное суммарное количество баллов по шкале PUSH® составляет 17 и соответствует наилучшему результату; снижение суммарного балла при динамической оценке отражает степень заживления пролежня [1, 22].

На визите 1 и 2 оценивалось относительное содержание лимфоцитов, концентрация альбумина и С-реактивного белка (СРБ) в крови. На визите 2 регистрировались дата заживления пролежня, дата разрешения раневой инфекции (если применимо), дата прекращения зондового питания или дата смерти пациента. В течение всего исследования отслеживались нежелательные явления.

Конечные точки

Первичные конечные точки: — изменение площади пролежней к концу наблюдения; — доля пациентов с уменьшением площади пролежней на 20% или более к концу наблюдения; — изменение балла каждой из субшкал PUSH® к концу наблюдения.

Вторичные конечные точки: — продолжительность лечения пролежней; — частота и продолжительность инфекционных осложнений пролежней; — изменение содержания лимфоцитов крови, концентрации альбумина и СРБ к концу наблюдения.

Статистический анализ. Поскольку исследование проводилось с низким уровнем вмешательства, количественная оценка гипотезы о возможном влиянии СпецП на заживление пролежней в исследуемой популяции не проводилась, поэтому формальный расчет размера выборки не производился. Эмпирически предполагалось, что наблюдение за 60 пациентами, включенными в исследование, по 30 пациентов в каждой группе, позволит получить объем необходимых данных, достаточный для надежного статистического анализа результатов.

Анализ первичных и вторичных конечных точек проводился на основании полного набора данных (популяция ИТТ, intention-to-treat). Все непрерывные переменные обобщены с использованием методов описательной статистики и представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD); для различия средних рассчитаны границы 95% ДИ. Категориальные переменные

представлены в виде процентных значений частоты. Замещение и восстановление пропущенных данных не предусмотрено. Нормальность распределения данных проверялась в тесте Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных использованы разновидности дисперсионного анализа. В случае иных типов распределения использован тест Уилкоксона для зависимых выборок и тест Манна-Уитни — для независимых. Для тестирования значимости различий категориальных данных использованы тест хи-квадрат или точный тест Фишера. Статистический анализ проводился с использованием NCSS 2022 (NCSS, LLC; Кейсвилл, Юта, США). Критическое р-значение и доверительные интервалы рассчитывались как двусторонние. В исследовании предполагался уровень статистической значимости 0,05 (двусторонний критерий, все р-значения округлялись до трех знаков после запятой).

Результаты. Исходные характеристики пациентов. В исследовании, проводившемся с июня по декабрь 2021 г., приняли участие 67 пациентов. Из-за ухудшения течения основных и сопутствующих заболеваний умерли 12 пациентов; таким образом,

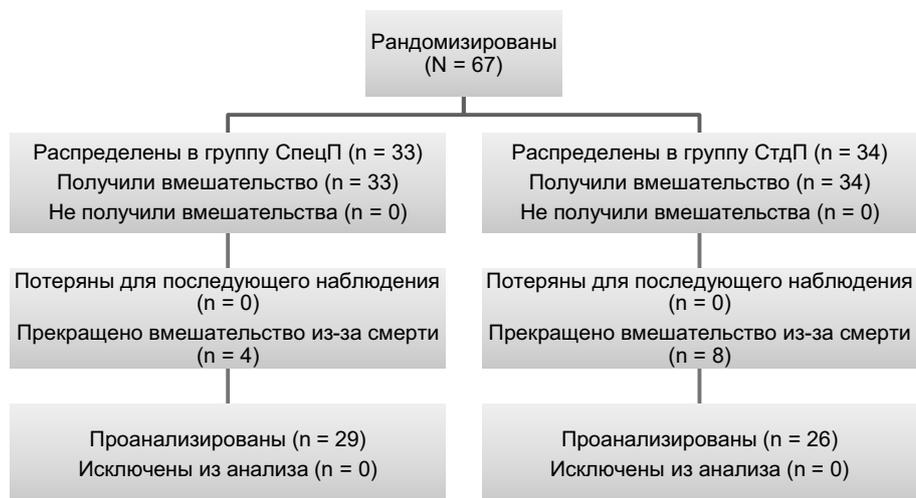


Рис. 1. Поток-диаграмма исследования

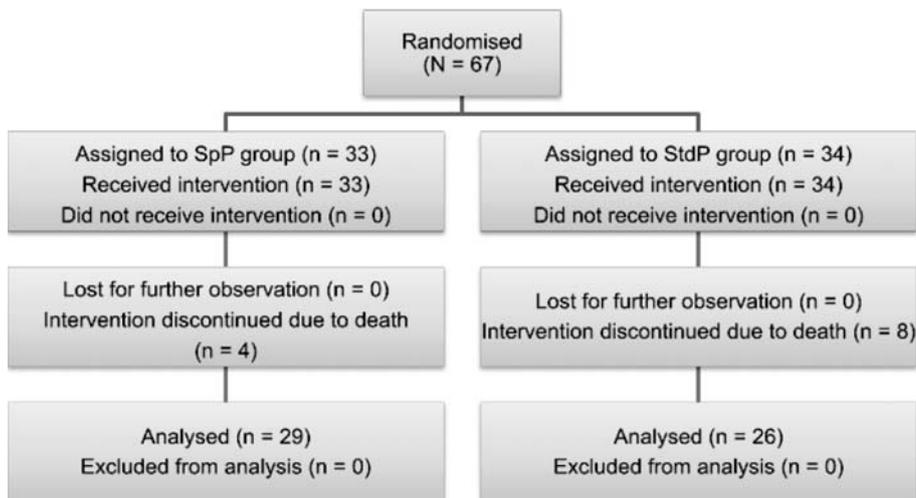


Fig. 1. Research flow chart

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов

Параметр	СпецП (n = 29)	СтдП (n = 26)
Мужчины : женщины	7 : 22	8 : 18
Возраст, годы	59,9 ± 13,9	60,8 ± 14,7
Масса тела (кг)	87,9 ± 14,5	80,3 ± 18,6
Рост (м)	169,0 ± 7,1	166,7 ± 7,0
Локализация пролежней:		
крестец	14	19
ягодицы	4	2
переносица	9*	1
иная	2	4
Баллы по шкале PUSH:		
общий	11,0 ± 2,0	10,9 ± 3,2
площадь пролежней	6,2 ± 2,1	6,4 ± 2,2
количество экссудата	1,8 ± 0,8	1,5 ± 1,1
преобладающий тип ткани	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6
Положительный результат теста на COVID-19	14	9
Основной диагноз:		
острое нарушение мозгового кровообращения	21	21
черепно-мозговая травма	8	5

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание. Данные в виде общего количества или M ± SD; *p = 0,011 между группами (критерий хи-квадрат).

Table 1

Patient baseline characteristics

Variable	SpP (n = 29)	StdP (n = 26)
men : women	7 : 22	8 : 18
age (years)	59.9 ± 13.9	60.8 ± 14.7
body weight (kg)	87.9 ± 14.5	80.3 ± 18.6
height (m)	169.0 ± 7.1	166.7 ± 7.0
PU location:		
sacrum	14	19
gluteal region	4	2
bridge of the nose	9*	1
other	2	4
PUSH score for PU (points):		
total	11.0 ± 2.0	10.9 ± 3.2
area of PU	6.2 ± 2.1	6.4 ± 2.2
exudate amount	1.8 ± 0.8	1.5 ± 1.1
predominant tissue type	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6
COVID-19 positive	14	9
Main diagnosis:		
acute cerebrovascular accident (ACVA)	21	21
traumatic brain injury (TBI)	8	5

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product. Data as total counts or M ± SD; *p = 0.011 between groups (chi-square test).

для анализа были доступны данные 55 пациентов (рис. 1). По мнению исследователей, ни один из случаев смерти не был напрямую или косвенно связан с использованием исследуемого продукта.

Исходно статистически значимых различий между группами пациентов по полу, возрасту, росту и массе тела не наблюдалось (табл. 2). Значимых различий в баллах по шкале PUSH[®] между группами

также не наблюдалось. Единственное различие заключалось в более частой локализации пролежней на переносице в группе СпецП (p = 0,01). Переносица была второй после крестца областью по частоте образования пролежней: у 58% пациентов пролежни локализовались в области крестца (n = 32), у 18% — на переносице (n = 10), у 11% — в ягодичной области (n = 6) и у 13% — в иных местах (пятка, лопатка, грудь). Пролежни на переносице возникали у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19, в большинстве случаев с пневмонией, при длительном использовании кислородных масок, особенно при вентиляции легких в положении лежа на животе. Результаты тестов на COVID-19 оказались положительными у 58% (n = 32) участников исследования. По структуре основного заболевания группы были схожи; в совокупности 89% всех пациентов (n = 49) были набраны из отделений интенсивной терапии, 11% — из отделений паллиативной медицинской помощи (n = 6).

Конечные точки. Первичные конечные точки.

Изменение площади пролежней к концу наблюдения сократилась на 76,9% в группе СпецП и на 51,3% — в группе СтдП; таким образом, разница составила 26% в пользу СпецП (95% ДИ от 5,9% до 45,3%; p = 0,013, критерий хи-квадрат) (рис. 2).

Доля пациентов, у которых площадь пролежней уменьшилась на 20% и более к концу наблюдения. Площадь пролежней сократилась, как минимум, на 20% у 25 из 29 участников в группе СпецП (86,2%) и у 18 из 26 участников в группе СтдП (69,2%); различие между группами не достигало статистической значимости (двусторонний точный критерий Фишера, p > 0,05).

Отдельно оценивалась доля пациентов, у которых к концу наблюдения фиксировалось полное заживление пролежней. Таких пациентов было 18 из 29 в группе СпецП (62,1%) и 9 из 26 в группе СтдП (34,6%), разница составила 27% (95% ДИ от 1,6% до 56,5%; p = 0,04).

Изменение балла каждой из субшкал PUSH[®] к концу наблюдения. Средняя площадь пролежней в баллах по шкале PUSH[®] между визитами 1 и 2 значимо уменьшалась в обеих группах с тенденцией к более быстрой положительной динамике на фоне применения СпецП, тем не менее значимых межгрупповых различий в средних баллах площади пролежней к окончанию исследования, как и в разнице средних между визитами, не достигалось (табл. 3).

Аналогичным образом в обеих группах за период наблюдения отмечалась значимая положительная динамика балльной оценки количества экссудата и степени эпителизации раны, однако между группами различия оставались статистически незначимыми. В целом, степень заживления пролежней в группах, оцененная по изменению суммарного балла по шкале PUSH[®], отражена в табл. 4. Она была несколько более заметной в группе СпецП, однако межгрупповые различия не были статистически значимыми.

Изменение площади пролежней в баллах по шкале PUSH[®] за период наблюдения

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
СпецП	29	6,2 ± 2,1	3,0 ± 3,9	3,2 ± 2,2	< 0,001
СтдП	26	6,4 ± 2,2	4,0 ± 3,7	2,5 ± 2,6	< 0,001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание; *p — критерий Уилкоксона.

Table 3

Change in the area of pressure ulcers in PUSH[®] score during the observation period

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
SpP	29	6.2 ± 2.1	3.0 ± 3.9	3.2 ± 2.2	< 0.001
StdP	26	6.4 ± 2.2	4.0 ± 3.7	2.5 ± 2.6	< 0.001

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

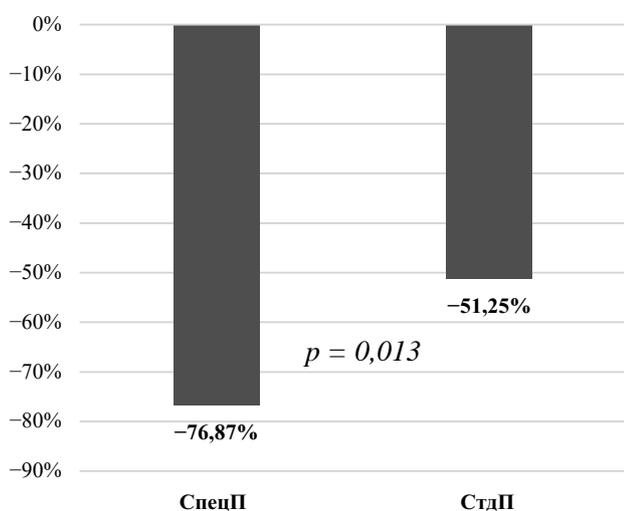


Рис. 2. Изменение средней площади пролежней в группах к концу наблюдения.

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание

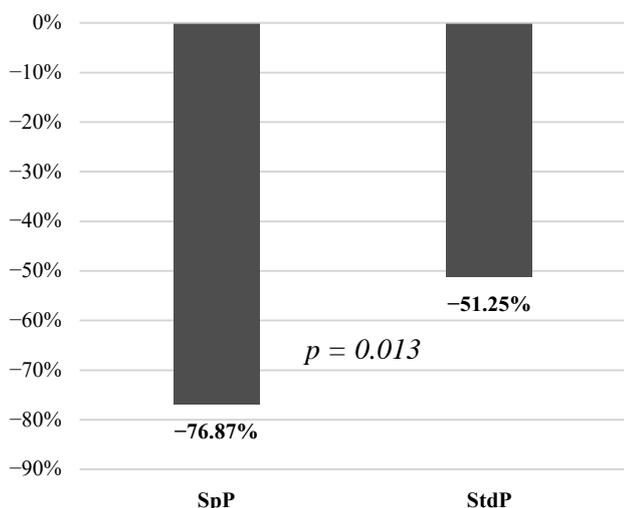


Fig. 2. Change in the average area of pressure ulcers in the groups by the end of the observation

Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product.

Вторичные конечные точки. Продолжительность лечения пролежней.

Оценка продолжительности лечения пролежней проводилась у достигших первичной конечной точки пациентов. Для сокращения площади пролежней, как минимум, на 20% у 25 из 29 пациентов, получавших СпецП, требовалось в среднем 16,0 ± 6,8 дней. Такой же результат на стандартном зондовом питании (СтдП) достигался у 18 из 26 пациентов в среднем за 20 ± 5,4 дней; разница между группами была статистически значима и составила 4,2 дня (95% ДИ от 0,9 до 7,6; *p* = 0,01) (рис. 3А). Аналогично, полное заживление пролежней у 18 пациентов в группе СпецП произошло в среднем за 21,3 ± 2,9 дня, а у 9 пациентов в группе СтдП — за 24,4 ± 1,6 дня; разница составила 3,2 дня (95% ДИ: от 1,4 до 4,9; *p* = 0,005) (рис. 3Б).

Частота и продолжительность инфекционных осложнений пролежней. За время исследования было отмечено только два случая инфицирования пролежней, оба произошли в группе СтдП. Статистическая значимость различий между группами по частоте инфекционных осложнений пролежней не была подтверждена.

Изменение содержания лимфоцитов крови, концентрации альбумина и СРБ к концу наблюдения. В обеих группах между визитами 1 и 2 отмечался статистически значимый и схожий прирост относительного содержания лимфоцитов крови на 6,7–7,3%, а также снижение концентрации СРБ плазмы на 63,3–74,4 г/л (табл. 5). Концентрация альбумина плазмы крови также значимо увеличивалась к концу исследования в обеих группах, однако только на фоне применения СпецП это увеличение было статистически значимым (в среднем на 4,7 ± 7,5 г/л).

Обсуждение. Согласно данным мировой статистики по меньшей мере каждый десятый госпитализированный взрослый пациент подвержен риску развития пролежней [16]. У пациентов в отделениях интенсивной терапии распространенность пролежней может быть еще выше [17]. Эффективная профилактика и терапия пролежней способствует, помимо прочего, снижению частоты инфекционных осложнений и смертности пациентов, сокращению продолжительности пребывания в стационаре, и, соответственно, экономии бюджета здравоохранения.

Таблица 4

Изменение суммарного балла по шкале PUSH®

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
СпецП	29	11,0 ± 2,0	4,0 ± 5,2	7,0 ± 3,6	< 0,001
СтдП	26	10,9 ± 3,2	5,7 ± 5,0	5,2 ± 4,3	< 0,001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание, *p — критерий Уилкоксона.

Table 4

Change in PUSH® Total Score

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
SpP	29	11.0 ± 2.0	4.0 ± 5.2	7.0 ± 3.6	< 0.001
StdP	26	10.9 ± 3.2	5.7 ± 5.0	5.2 ± 4.3	< 0.001

Note: SpP — specialized enteral tube feeding product, StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

Например, анализ затраты–эффективность использования специализированных пероральных смесей для ран продемонстрировал экономический эффект в виде сокращения расходов на местное лечение пролежней у пациентов домов долгосрочного ухода и снижение нагрузки на региональную систему здравоохранения [14]. Таких данных практически нет в отношении госпитализированных пациентов ввиду ограниченного количества рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на это, эксперты Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендуют отдавать предпочтение высококалорийным, высокобелковым, обогащенным аргинином, цинком и антиоксидантами пероральным добавкам или энтеральным смесям у взрослых с пролежнями 2-й стадии или выше, страдающих от недостаточности питания

или подвергающихся риску ее возникновения, вместо стандартных рецептов у полиморбидных госпитализированных пациентов с целью ускорения заживления пролежней [1,11]. Настоящее исследование преследовало цель восполнения дефицита доказательных данных по применению специализированных пищевых смесей для лечения пролежней у госпитализированных пациентов, нуждающихся в зондовом питании.

Мы показали, что применение зондового питания с высоким содержанием белка, аргинина, цинка, витамина С и селена вместо стандартного зондового питания у госпитализированных лежачих пациентов с пролежнями 2-3-й стадий способствует заживлению пролежней и является в целом безопасным. Особый интерес среди полученных результатов представляет полное заживление пролежней

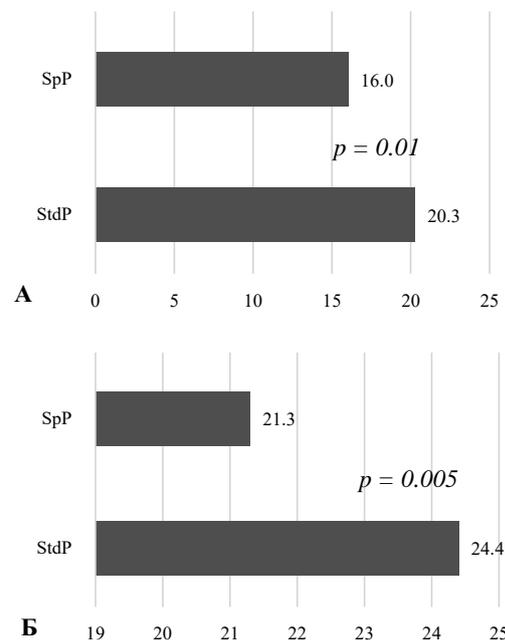
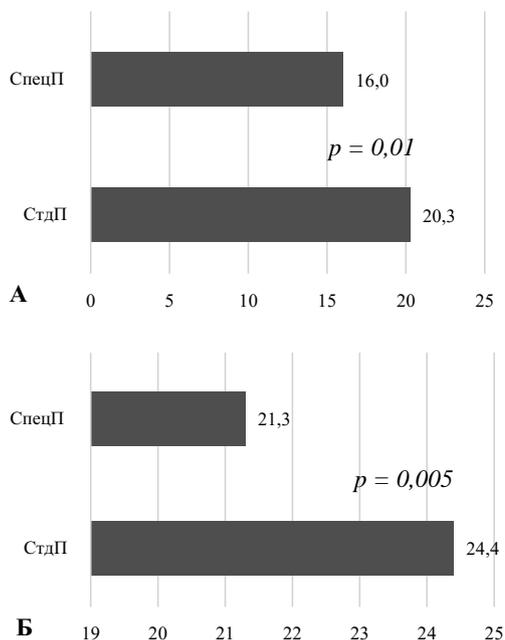


Рис. 3. Средняя продолжительность лечения (в днях): А — до уменьшения площади пролежней минимум на 20%; Б — до полного заживления пролежней
Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание.

Figure 3. Average duration of treatment (days): А — until the area of pressure ulcers decreased by at least 20%; Б — until complete healing of pressure ulcers
Note: SpP: specialised enteral tube feeding product; StdP: standard enteral tube feeding product.

Изменение показателей крови

Группа	n	Визит 1	Визит 2	Разница	p*
<i>Лимфоциты (%)</i>					
СпецП	29	10,9 ± 8,3	18,2 ± 8,9	7,3 ± 13,4	0,006
СтдП	26	8,5 ± 5,4	15,2 ± 8,1	6,7 ± 9,2	0,001
<i>Альбумин (г/л)</i>					
СпецП	29	32,3 ± 5,2	36,9 ± 6,4	4,7 ± 7,5	0,002
СтдП	26	34,0 ± 10,0	36,5 ± 9,1	2,5 ± 7,7	0,100
<i>C-реактивный белок (г/л)</i>					
СпецП	28	80,3 ± 51,5	16,9 ± 30,0	63,3 ± 49,2	< 0,0001
СтдП	26	94,7 ± 57,2	20,3 ± 17,0	74,4 ± 63,4	< 0,0001

Примечание: СпецП — зондовое питание с использованием специализированного продукта; СтдП — стандартное зондовое энтеральное питание, *p — критерий Уилкоксона.

Table 5

Change in blood parameters

Treatment group	n	Visit 1	Visit 2	Changes	p*
<i>Lymphocyte count (%)</i>					
SpP	29	10.9 ± 8.3	18.2 ± 8.9	7.3 ± 13.4	0.006
StdP	26	8.5 ± 5.4	15.2 ± 8.1	6.7 ± 9.2	0.001
<i>Albumin (g/L)</i>					
SpP	29	32.3 ± 5.2	36.9 ± 6.4	4.7 ± 7.5	0.002
StdP	26	34.0 ± 10.0	36.5 ± 9.1	2.5 ± 7.7	0.100
<i>C-reactive protein (g/L)</i>					
SpP	28	80.3 ± 51.5	16.9 ± 30.0	63.3 ± 49.2	< 0.0001
StdP	26	94.7 ± 57.2	20.3 ± 17.0	74.4 ± 63.4	< 0.0001

Note: SpP — specialized enteral tube feeding product, StdP: standard enteral tube feeding product, *p — Wilcoxon test.

в течение 28 дней у уязвимых тяжелобольных пациентов (у 62,1% в исследуемой группе против 34,6% в контрольной; $p = 0,04$). При этом специализированный продукт способствовал не только увеличению доли заживших пролежней, но и сокращению сроков заживления в среднем на 3,2 дня по сравнению со стандартной смесью. Насколько нам известно, данное исследование впервые продемонстрировало преимущества специализированного зондового питания у госпитализированных пациентов. Предыдущее небольшое РКИ ($n = 30$) у пожилых людей с пролежнями 2-4-й стадий показало, что применение специализированного перорального или зондового питания по сравнению со стандартной диетой или стандартным зондовым питанием способствует ускорению заживления пролежней, однако участники данного исследования — постояльцы домов длительного ухода — не имели острых заболеваний, а зондовое питание получали только чуть более половины из них (18 человек) [15]. Результаты нашего исследования подтверждают данные ряда интервенционных исследований, в которых было показано благоприятное влияние специализированного ДПП, содержащего 3–9 г аргинина, на заживление пролежней 2-4-й стадий у пациентов различных медицинских учреждений [12]. Несмотря на то, что изменение среднего суммарного балла по шкале PUSH[®], равно как и изменение площади пролежней, в нашем исследовании не различались между группами, сроки частичного заживления (уменьшения площади пролежней) при применении СпецП сократились по сравнению с контрольной группой на 4,2 дня

($p = 0,01$), а сроки полного заживления — на 3,2 дня ($p = 0,005$).

В настоящем исследовании не получено значимых различий в частоте инфицирования пролежней между группами ввиду малой частоты данных осложнений (всего 2, оба случая в контрольной группе). В одном из более ранних РКИ ($N = 200$), в котором оценивали специализированное для терапии пролежней пероральное питание аналогичного состава у взрослых пациентов с нутритивной недостаточностью, также не удалось установить статистически значимых различий в частоте инфекционных осложнений пролежней [13].

Что касается гематологических показателей, в исследуемой и контрольной группах наблюдалась сходная положительная динамика относительно содержания лимфоцитов, концентрации C-реактивного белка (СРБ) и альбумина плазмы. Однако только в исследуемой группе прирост концентрации альбумина к концу наблюдения был статистически значимым по отношению к исходному уровню. Следует заметить, что в исследовании van R.D. Anholt и соавт. использование специализированного ДПП у пациентов с пролежнями без нутритивной недостаточности, находившихся на лечении в медицинских учреждениях различного типа в четырех странах, также не выявило значимых различий в концентрации СРБ и других гематологических показателях по сравнению с контрольной группой [18]. Наблюдавшаяся более отчетливая динамика концентрации альбумина на фоне применения СпецП в нашем исследовании требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что проведенное исследование свидетельствует о пользе специализированного зондового питания у пациентов, получающих интенсивную терапию, существует ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации и толковании полученных результатов. Известно, что дефицит питания связан с рядом неблагоприятных исходов у пациентов, получающих интенсивную терапию [19]. Поскольку исходный нутритивный статус у участников настоящего исследования не фиксировался, мы не можем исключить его влияния на результат лечения и заживление пролежней. С другой стороны, в двух предыдущих исследованиях было показано благоприятное влияние специализированного перорального питания на заживление пролежней как у пациентов с нутритивной недостаточностью [13], так и без нее [18].

Существуют данные о том, что пациенты в критических состояниях подвержены риску развития микронутриентной недостаточности [20], которая, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на клинические исходы, что может дополнительно свидетельствовать в пользу применения специализированных питательных смесей у пациентов с пролежнями в отделениях интенсивной терапии. Однако в связи с трудностями измерения и интерпретации микронутриентного статуса, особенно у пациентов с сопутствующим воспалением [20], в данном исследовании не оценивалось изменение плазменной концентрации селена, цинка и витамина С, включенных в состав СпецП.

Еще одним ограничением является отсутствие информации о предполагаемых потребностях пациентов в энергии и пищевых веществах и о том, насколько они были удовлетворены в обеих группах. Результаты реальной практики, подтвержденные в клинических исследованиях [21], указывают на то, что до 90% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии могут недополучать необходимый объем зондового питания, что также способно повлиять на эффективность терапии в обеих группах. Полная информация о составе и объеме стандартного зондового питания, которое получали пациенты контрольной группы, помогла бы подтвердить, что наблюдаемые результаты были обусловлены исключительно различиями в рецептурах СпецП и СтдП.

Несмотря на относительно небольшую продолжительность исследования (максимум 28 дней), было продемонстрировано положительное влияние специализированного зондового питания на заживление пролежней. В двух других исследованиях, оценивавших эффект специализированных пероральных смесей, положительный эффект на заживление пролежней достигался за больший срок — 8 недель [13, 18]. Большая продолжительность исследования позволила бы нам провести более полную оценку пациентов с не зажившими к 28-му дню пролежнями (37,9 и 65,4% участников в исследуемой и контрольной группе, соответственно).

Наконец, результаты данного небольшого прагматического исследования требуют подтверждения

в ходе дальнейших исследований. Следует рассмотреть возможность проведения двойных слепых РКИ, обладающих достаточной мощностью для сравнения эффектов специализированного для лечения ран (пролежней) и стандартного зондового питания у пациентов с различными клиническими состояниями.

Заключение. Данное исследование, проведенное с участием пациентов преимущественно из отделений интенсивной терапии, показало, что применение специализированного зондового питания, обогащенного аргинином, цинком, витамином С и селеном, будучи частью комплексной терапии пролежней, способствовало их лучшему заживлению по сравнению со стандартным зондовым питанием. Полученные результаты требуют подтверждения на большей выборке пациентов, а также у пациентов с другими клиническими состояниями.

Утверждение этических норм и согласие на участие: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и утверждено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола № 10 заседания Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 11 июня 2021 г. (редакция протокола 1.0). От всех испытуемых, участвовавших в исследовании, было получено информированное согласие.

Конфликт интересов. Сидоров А.В., Морев А.В. и Устинова А.И. заявляют об отсутствии конфликта интересов на момент проведения исследования. Невзорова Д.В. получала вознаграждение за выступления на симпозиумах от компании «Данон СНГ». Новикова Т.В. является сотрудником компании «ООО «Нутриция».

Финансирование. Данное исследование было проведено при поддержке ООО «Нутриция» (Nutricia LLC).

Благодарность. Авторы благодарят Фионну Пейдж за поддержку в ходе написания и редактирования, которая была оказана компанией «Данон Трейдинг Медикал Б.В.» (Danone Trading Medical B.V.)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel; National Pressure Injury Advisory Panel; and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline. The International Guideline.*; EPUAP/NPIAP/PPPIA, 2019.
2. Chaboyer W.P., Thalib L., Harbeck E.L., Coyer F.M., Blot S., Bull C. F., Nogueira P. C., & Lin F.F. Incidence and Prevalence of Pressure Injuries in Adult Intensive Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2018;46(11):e1074–e1081. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003366>
3. Lin F.F., Liu Y., Wu Z., Li J., Ding Y., Li C., Jiang Z., Yang J., Wang K., Gao J., Li X., Xia X., Liu H., Li X., Chen X., Yang L., Fang X., Zhao R., Chen J., Labeau S., ... on behalf of the DecubICUs Study China Team, the DecubICUs Study Team, and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Trials Group Collaborators. Pressure injury prevalence and risk factors

- in Chinese adult intensive care units: A multi-centre prospective point prevalence study. *International wound journal*. 2022; 19(3):493–506. <https://doi.org/10.1111/iwj.13648>
4. Coyer F., Miles S., Gosley S., Fulbrook P., Sketcher-Baker K., Cook J. L., & Whitmore J. Pressure injury prevalence in intensive care versus non-intensive care patients: A state-wide comparison. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. 2017;30(5):244–250. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2016.12.003>
 5. Harris C. L., & Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy/wound management*. 2004;50(10):54–63.
 6. Scholl D., & Langkamp-Henken B. Nutrient recommendations for wound healing. *Journal of intravenous nursing : the official publication of the Intravenous Nurses Society*. 2001;24(2):124–132.
 7. Patel G.K. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *The international journal of lower extremity wounds*. 2005;4(1):12–22. <https://doi.org/10.1177/1534734605274574>
 8. Meyer N.A., Muller M.J., & Herndon D.N. Nutrient support of the healing wound. *New horizons (Baltimore, Md.)*. 1994;2(2):202–214.
 9. Witte M.B., & Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2003;11(6):419–423. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2003.11605.x>
 10. Stechmiller J.K. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010;25(1):61–68. <https://doi.org/10.1177/0884533609358997>
 11. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T., Fletcher J., Laviano A., Norman K., Poulia K.A., Ravasco P., Schneider S.M., Stanga Z., Weekes C.E., & Bischoff S.C. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37(1):336–353. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>
 12. Neyens J.C.L., Cereda E., Meijer E.P., Lindholm C., Schols J.M.G.A. Arginine-enriched oral nutritional supplementation in the treatment of pressure ulcers: A literature review. *Wound Medicine*. 2017;16:46–51. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2016.07.002>
 13. Cereda E., Klersy C., Seriola M., Crespi A., D'Andrea F., & OligoElement Sore Trial Study Group. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2015;162(3):167–174. <https://doi.org/10.7326/M14-0696>
 14. Cereda E., Klersy C., Andreola M., Pisati R., Schols J. M., Caccialanza R., D'Andrea F., & OligoElement Sore Trial (OEST) Study Group. Cost-effectiveness of a disease-specific oral nutritional support for pressure ulcer healing. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(1):246–252. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.012>
 15. Cereda E., Gini A., Pedrolli C., & Vanotti A. Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(8):1395–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02351.x>
 16. Li Z., Lin F., Thalib L., Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*. 2020;105:103546. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103546>
 17. Labeau S.O., Afonso E., Benbenishty J., Blackwood B., Boulanger C., Brett S.J., Calvino-Gunther S., Chaboyer W., Coyer F., Deschepper M., et al. Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubICUs study. *Intensive care medicine*. 2021;47:160–169. doi: 10.1007/s00134-020-06234-9
 18. van Anholt R.D., Sobotka L., Meijer E.P., Heyman H., Groen H.W., Topinková E., van Leen M., & Schols J.M. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2010;26(9):867–872. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.05.009>
 19. Lew C.C.H., Yandell R., Fraser R.J.L., Chua A.P., Chong M.F.F., & Miller, M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text]. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2017;41(5):744–758. <https://doi.org/10.1177/0148607115625638>
 20. Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A., Amrein K., Augsburg M., Biesalski H.K., Bischoff S.C., Casaer M.P., Gundogan K., Lepp H.L., de Man A.M.E., Muscogiuri G., Pietka M., Pironi L., Rezzi S., & Cuerda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022;41(6):1357–1424. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>
 21. Bendavid I., Singer P., Theilla M., Themessl-Huber M., Sulz I., Mouhieddine M., Schuh C., Mora B., & Hiesmayr M. Nutrition-Day ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(4):1122–1129. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.012>
 22. PUSH Tool Version 3.0: 9/15/98. Available per: <https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/push3.pdf> (access 19/01/2023).
 23. Collier S.R., Casey D.P., & Kanaley J.A. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2005;15(2):136–139. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.12.004>
 24. Невзорова Д.В. Методические рекомендации по нутритивной поддержке и регидратации взрослых, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Паллиум: паллиативная и хосписная помощь. 2022; 4(17): 12–14. [Nevzorova D.V. Guidelines for nutritional support and rehydration of adults in need of palliative care. Pallium: palliative and hospice care. 2022;4(17):12–14 (In Russ.)] <https://pallium.pro-hospice.ru/>