

# ИЗВѢСТІЯ РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Russian Military Medical Academy Reports



ОСНОВАН В 1900  
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)  
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM VOLUME XL

НОМЕР ISSUE 4

2021

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО  
«ВМедА им. С.М. Кирова» МО РФ
- ООО «Эко-Вектор»

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,  
помещение 1Н  
e-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, д. 6,  
тел.: +7(812) 292-34-84  
факс: +7(812) 329-71-18  
e-mail: [izvestia-rvma@vmeda.ru](mailto:izvestia-rvma@vmeda.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020 г.  
Выходит 4 раза в год

## ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:  
Объединенный каталог «Пресса России»  
<https://www.ppressa-rf.ru>  
*подписной индекс*  
81571 — на полугодие  
81561 — на год

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал  
распространяется бесплатно — в режиме  
немедленного открытого доступа

## ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор».  
Ген. директор: Е.В. Щепин  
Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева  
Верстка: В.А. Еленин  
Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 14.  
Тираж 500 экз. Цена свободная  
ООО «Типография Экспресс В2В».  
191180, Санкт-Петербург,  
наб. реки Фонтанки,  
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.  
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ 1-7815-lv.  
Подписано в печать 12.11.2021

© ООО «Эко-Вектор», 2021

## Главный редактор

*Евгений Владимирович Крюков*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Заместитель главного редактора

*Б.Н. Котив*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Н. Цыган*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Выпускающий редактор

*А.Е. Каровин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Редакционная коллегия

*А.Н. Бельских*, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(Санкт-Петербург, Россия)

*А.А. Будко*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)

*С.А. Бунин*, докт. фармацевтических наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Н. Глушко*, докт. психол. наук, Институт гуманитарного образования и информационных технологий  
(Санкт-Петербург, Россия)

*Р.В. Деев*, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

*М.В. Захаров*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Е.В. Иваченко*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Г. Караяни*, докт. психологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Всероссийский научно-  
исследовательский институт МВД РФ (Москва, Россия)

*А.В. Карташев*, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет  
(Ставрополь, Россия)

*А.В. Козлов*, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*П.Е. Крайнюков*, докт. мед. наук, канд. военных наук, Центральный военный клинический госпиталь  
им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)

*А.А. Кузин*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.С. Лебедев*, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, профессор РАН, Национальный  
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*Ю.В. Мирошниченко*, докт. фармацевтических наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения РФ,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*О.А. Нагибович*, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.О. Недошивин*, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.Н. Николаев*, докт. психологических наук, доцент, член-корреспондент Балтийской Педагогической академии,  
Псковский Государственный Университет (Псков, Россия)

*Д.В. Овчинников*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*И.А. Одинцова*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*К.А. Пашков*, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

*В.Л. Пашута*, профессор, Военный институт физической культуры Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия)

*С.В. Сазонов*, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

*Е.И. Саканян*, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопей и международного сотрудничества  
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ (Москва, Россия)

*А.Б. Селезнев*, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной  
медицины (Санкт-Петербург, Россия)

*Н.Д. Ушакова*, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)

*А.Я. Фисун*, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, филиал Военно-медицинской академии (Москва, Россия)

*Ю.Р. Ханкевич*, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.В. Черкашин*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*А.М. Шелепов*, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Д.Л. Шукевич*, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-  
сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

*В.В. Юсупов*, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

*Р.И. Язудина*, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

## Отв. секретарь

*Д.Н. Борисов*, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

## Секретарь

*Т.И. Копыленкова*, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

### FOUNDERS

- S.M. Kirov Military Medical Academy
- Eco-Vector

### PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia  
Tel: +7(812)648-83-60,  
FAX: +7(812)312-45-72  
e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com)  
<https://journals.eco-vector.com>

### EDITORIAL

Address:

6, Akademika Lebedeva str.,  
Saint Petersburg, 194044, Russia  
Tel: +7(812)292-34-84,  
FAX: +7(812)329-71-18  
e-mail: [izvestia-rvma@vmeda.ru](mailto:izvestia-rvma@vmeda.ru)  
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

### INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Reference to

*Russian Military Medical Academy Reports*  
is mandatory

### Editor-in-Chief

*E.V. Kryukov*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Deputy Editors-in-Chief

*B.N. Kotiv*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*V.N. Tsygan*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Issuer editor

*A.E. Korovin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Editorial board

*A.N. Bel'skikh*, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.A. Budko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

*S.A. Bunin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Glushko*, D.Sc. (Pharmaceuticals), The Institute for the Humanities and Information Technologies (Saint Petersburg, Russia)

*R.V. Deev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

*M.V. Zakharov*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*E.V. Ivchenko*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.G. Karayani*, D.Sc. (Psychological), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, All-Russian Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

*A.V. Kartashev*, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*A.V. Kozlov*, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*P.E. Kravnyukov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

*A.A. Kuzin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.S. Lebedev*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Miroshnichenko*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*O.A. Nagibovich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Nedoshivin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Nikolayev*, D.Sc. (Psychological), Associate Professor, Corresponding Member of the Baltic Pedagogical Academy, Pskov State University (Pskov, Russia)

*D.V. Ovchinnikov*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*I.A. Odintsova*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*K.A. Pashkov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

*V.L. Pashuta*, Professor, Military Institute of Physical Culture of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia)

*S.V. Sazonov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

*E.I. Sakanyan*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, FSBI "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

*A.B. Seleznev*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

*N.D. Ushakova*, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

*A.Ya. Fisun*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Branch of the Military Medical Academy (Moscow, Russia)

*Yu.R. Khankevich*, M.D., Ph.D. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.V. Cherkashin*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*A.M. Shelepov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*D.L. Shukevich*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

*V.V. Yusupov*, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*R.I. Yagudina*, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)

### Executive Secretary

*D.N. Borisov*, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

### Secretary

*T.I. Kopylenkova*, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher – the Eco-Vector publishing house.

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Е.В. Крюков, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.А. Михайленко, Н.В. Цыган, А.В. Рябцев</i> История изучения нейроинфекций на кафедре нервных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии .....	5
---	---

## НЕЙРОИНФЕКЦИИ

<i>И.В. Литвиненко, И.В. Красаков</i> Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....	13
<i>И.В. Литвиненко, В.Ю. Лобзин, В.А. Пушкарев</i> Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний .....	25
<i>Н.В. Цыган, А.В. Рябцев, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко</i> Частота и патофизиологическое обоснование развития неврологических симптомов при COVID-19 .....	33

## НЕОТЛОЖНАЯ НЕВРОЛОГИЯ

<i>Н.В. Цыган, В.А. Яковлева, А.В. Рябцев, С.И. Евтухов, С.Ю. Голохвастов, Е.Е. Фуфаев, И.И. Дзидзава, И.В. Литвиненко</i> Структура и факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии .....	43
<i>А.Ю. Емелин</i> Синдром Гийена–Барре: рекомендации по диагностике и лечению .....	51
<i>С.Н. Базилевич, М.Ю. Прокудин, Д.А. Аверьянов, Д.Е. Дыскин</i> Эпилептический статус: реальность 2021 .....	59

## ОСТРАЯ СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<i>А.А. Струценко, И.В. Дамулин</i> Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии .....	69
<i>С.В. Прокопенко, Н.В. Исаева, А.Ф. Безденежных, Г.Ю. Алексеевич, Е.В. Лукьянова, М.К. Медведева, И.С. Вебер, М.И. Северина, И.А. Казадаева</i> COVID-19-ассоциированный инсульт: опыт Краевой клинической больницы г. Красноярск .....	79
<i>С.В. Коломенцев, Е.И. Шерматюк, Н.В. Цыган, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко</i> Дополнительные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Гиперкоагуляционный синдром .....	87

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ

<i>И.А. Вознюк, А.В. Полякова, Д.В. Токарева</i> Комплексное восстановление функции ходьбы при центральном парезе нижней конечности с использованием нейропротезирующих технологий .....	95
<i>К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов, А.О. Четкин</i> Сравнительная диагностическая чувствительность транскраниальной сонографии черной субстанции и биопсии слюнной железы у пациентов с болезнью Паркинсона .....	101
<i>В.Ф. Фокин, Р.Б. Медведев, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, О.В. Лагода, М.В. Кротенкова, М.М. Танащян</i> Взаимосвязь когнитивных функций и нейронных сетей со скоростью кровотока по внутренней яремной вене у больных хронической ишемией мозга .....	107

# CONTENTS

---

## EDITORIAL

- E.V. Kryukov, I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, A.A. Mikhaylenko, N.V. Tsygan, A.V. Ryabtsev*  
The history of the research of neuroinfections in the Nervous Diseases Department of the Imperial Medical Surgical (Military Medical) Academy ..... 5

## NEUROINFECTION

- I.V. Litvinenko, I.V. Krasakov*  
The disorder of the iron metabolism as a possible mechanism for the development of neurodegeneration after new coronavirus infection COVID-19 ..... 13
- I.V. Litvinenko, V.Yu. Lobzin, V.A. Pushkarev*  
The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases ..... 25
- N.V. Tsygan, A.V. Ryabtsev, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko*  
The incidence and pathophysiology of neurological symptoms in COVID-19 ..... 33

## CLINICAL MEDICINE

- N.V. Tsygan, V.A. Yakovleva, A.V. Ryabtsev, S.I. Evtukhov, S.Yu. Golokhvastov, E.E. Fufaev, I.I. Dzidzava, I.V. Litvinenko*  
The structure and risk factors of the postoperative cerebral dysfunction in oncosurgery ..... 43
- A.Yu. Emelin*  
Guillain–Barré syndrome: diagnosis and treatment guidelines ..... 51
- S.N. Bazilevich, M.Yu. Prokudin, D.A. Averyanov, D.E. Dyskin*  
Epileptic status: reality 2021 ..... 59

## ACUTE VASCULAR PATHOLOGY OF THE BRAIN

- A.A. Strutsenko, I.V. Damulin*  
Clinical and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy ..... 69
- S.V. Prokopenko, N.V. Isayeva, A.F. Bezdeneznykh, G.Yu. Alekseevich, E.V. Lukianova, M.K. Medvedeva, I.S. Veber, M.I. Severina, I.A. Kazadayeva*  
COVID-19-associated stroke: experience of Regional clinical hospital Krasnoyarsk city ..... 79
- S.V. Kolomentsev, E.I. Shermatyuk, N.V. Tsygan, I.A. Voznyuk, S.N. Yanishevsky, M.M. Odinak, I.V. Litvinenko*  
Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome ..... 87

## MODERN TECHNOLOGIES IN NEUROLOGY

- I.A. Voznyuk, A.V. Polyakova, D.V. Tokareva*  
Complex rehabilitation of walking function in central paresis of the lower limb using neuroprosthetic technology ..... 95
- K.K. Khacheva, S.N. Illarioshkin, A.V. Karabanov, A.O. Chechetkin*  
Comparative diagnostic sensitivity of the substantia nigra transcranial sonography and salivary gland biopsy in patients with Parkinson's disease ..... 101
- V.F. Fokin, R.B. Medvedev, N.V. Ponomareva, R.N. Konovalov, O.V. Lagoda, M.V. Krotenkova, M.M. Tanashyan*  
Interrelation of cognitive functions and neural networks with blood flow velocity through the internal jugular vein in patients with chronic cerebral ischemia ..... 107

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83603>

# История изучения нейроинфекций на кафедре нервных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии

© Е.В. Крюков, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.А. Михайленко, Н.В. Цыган, А.В. Рябцев

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

В статье представлена история изучения нейроинфекций на кафедре нервных болезней Императорской медико-хирургической (затем Военно-медицинской) академии с 1860 г. по настоящее время. Одним из выдающихся достижений отечественной и мировой медицины в XX в., составившим целую эпоху в неврологии и вирусологии, было всестороннее изучение Александром Гавриловичем Пановым клещевого энцефалита. «Клиника весенне-летних энцефалитов» (1938) — первая в мировой литературе журнальная статья о клинических аспектах клещевого энцефалита; первая кандидатская диссертация о клинической картине клещевого энцефалита была успешно защищена А.Г. Пановым 20 февраля 1939 г. под руководством А.В. Триумфова. Первая монография о клещевом и других энцефалитах — «Сезонные летние энцефалиты» (Владивосток, 1940) также принадлежит перу этого ученого. Материалы изучения клещевого энцефалита 1934–1949 гг. стали предметом его докторской диссертации, защищенной 8 декабря 1951 г. В 1956 г. вышла в свет классическая монография А.Г. Панова «Клещевой энцефалит». Он внес огромный вклад в изучение данной инфекции. В конце XX и начале XXI в. научно-исследовательская работа в области нейроинфекции расширялась, были выполнены исследования по различным направлениям, в том числе невропатология герпеса, изменения нервной системы при ботулизме, острые демиелинизирующие полиневропатии, неврология хламидийной инфекции, нейроборрелиоз, невропатология инфекционного эндокардита, изменения гематоэнцефалического барьера при менингитах, лечение нейроинфекционных заболеваний. Сотрудниками кафедры нервных болезней Императорской медико-хирургической (военно-медицинской) академии за более чем полуторавековую историю создан и заложен фундамент в учение о нейроинфекциях для многочисленных последователей, а также современного поколения неврологов и врачей смежных специальностей (библ.: 10 ист.).

**Ключевые слова:** А.Г. Панов; В.М. Бехтерев; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; Императорская медико-хирургическая академия; кафедра нервных болезней; клещевой энцефалит; научный вклад; нейроинфекции; российская и мировая неврология.

#### Как цитировать:

Крюков Е.В., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Михайленко А.А., Цыган Н.В., Рябцев А.В. История изучения нейроинфекций на кафедре нервных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 4. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83603>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83603>

# The history of the research of neuroinfections in the Nervous Diseases Department of the Imperial Medical Surgical (Military Medical) Academy

© Evgeniy V. Kryukov, Igor V. Litvinenko, Miroslav M. Odinak, Anatoliy A. Mikhaylenko, Nikolay V. Tsygan, Aleksandr V. Ryabtsev

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

The article presents the history of the research of neuroinfections at the Nervous Diseases Department of the Imperial Medical Surgical Academy, later the Military Medical Academy, from 1860 until nowadays. One of the outstanding achievements of Russian and world medicine in the twentieth century, constituting an entire era in neurology and virology, was the comprehensive study of tick-borne encephalitis by Aleksandr Gavrilovich Panov. He made a huge contribution to the research of this infection: “Clinic of spring-summer encephalitis” (1938) – the first journal article in the world literature on the clinical aspects of tick-borne encephalitis; the first Ph.D. thesis on the clinical picture of tick-borne encephalitis was successfully defended by A.G. Panov on February 20, 1939 under the leadership of A.V. Triumfov; the first monograph on tick-borne encephalitis and other encephalitis – “Seasonal summer encephalitis” (Vladivostok, 1940) also belongs to A.G. Panov. The results of the research of tick-borne encephalitis in 1934–1949 became the subject of a doctoral dissertation, defended on December 8, 1951. In 1956, the classic monograph by A.G. Panov “Tick-borne encephalitis” was published. At the end of XX and beginning of XXI centuries research work in the field of neuroinfection expanded, studies were carried out in various directions, including neuropathology of herpes-virus, alteration of the nervous system in botulism, acute demyelinating polyneuropathies, neuropathology of chlamydial infection, neuroborreliosis, neuropathology of infective endocarditis, alteration of the blood-brain barrier in meningitis, treatment of neuroinfectious diseases. For more than a century and a half, the staff of the Department of Nervous Diseases of the Imperial Medical Surgical (Military Medical) Academy have created and laid the foundation for the doctrine of neuroinfections for numerous followers, as well as the modern generation of neurologists and doctors of related specialties (bibliography: 10 refs).

**Keywords:** A.G. Panov; Imperial Medical-Surgical Academy; Nervous Diseases Department; neuroinfections; Russian and world neurology; S.M. Kirov Military Medical Academy; scientific contribution; tick-borne encephalitis; V.M. Bekhterev.

**To cite this article:**

Kryukov EV, Litvinenko IV, Odinak MM, Mikhaylenko AA, Tsygan NV, Ryabtsev AV. The history of the research of neuroinfections in the Nervous Diseases Department of the Imperial Medical Surgical (Military Medical) Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83603>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

70 лет назад, 8 декабря 1951 г., состоялась защита докторской диссертации «Весенне-летний клещевой энцефалит», утвердившей в мировой неврологии и клинической медицине историческую роль Александра Гавриловича Панова как первооткрывателя клещевого энцефалита.

Изучение нейроинфекций всегда занимало значимое место в структуре научных изысканий сотрудников кафедры нервных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии [1].

В 1835 г., после утверждения нового устава Императорской медико-хирургической академии, в программу обучения слушателей был включен совместный курс нервных и душевных болезней в рамках кафедры академической терапевтической клиники. 15 февраля 1836 г. для преподавания учения о нервных и душевных болезнях в Императорской медико-хирургической академии был назначен адъюнкт-профессор при академической терапевтической клинике Павел Дмитриевич Шипулинский (1805–1872), ставший первым официальным преподавателем нервных и душевных болезней в России [2].

В 1857 г. Ф. Штейн защитил диссертацию на соискание доктора медицины на тему «О прогрессивном параличе».

28 июня 1860 г. в Императорской медико-хирургической академии была основана первая в России кафедра нервных болезней — а именно кафедра учения о нервных болезнях и болезнях, сопряженных с расстройством умственных способностей. Первым ее руководителем был избран Иван Михайлович Балинский (1872–1902) — основоположник отечественной психиатрии.

Уже через четыре года, в 1864 г., Юлий Христианович Кнох после возвращения из заграничной командировки опубликовал результаты выполненного под руководством И.М. Балинского исследования по морфологии трихинеллёза центральной нервной системы (трихинеллёзного менингоэнцефалита).

19 ноября 1867 г. была открыта первая в Европе кафедральная клиника нервных и душевных болезней Императорской медико-хирургической академии. Ее открытие в значительной степени способствовало дальнейшему развитию учебной и научной работы в области неврологии и психиатрии в академии.

Иван Алексеевич Сикорский (1842–1919), выдающийся русский психиатр и невролог, в 1873–1882 гг. работавший в клинике нервных и душевных болезней, под руководством И.М. Балинского выполнил и опубликовал работу об остром интерстициальном воспалении мозга в «Журнале нормальной и патологической гистологии и клинической медицины», в которой подробно изложена патоморфологическая картина энцефалита. В последующем И.А. Сикорский более 15 лет возглавлял кафедру систематического и клинического учения о нервных и душевных болезнях Киевского университета [3].

В 1877 г. кафедру нервных и душевных болезней Императорской медико-хирургической академии возглавил профессор Иван Павлович Мержеевский (1838–1908) — один из основоположников отечественной неврологии. В период его руководства кафедрой продолжались научные изыскания по проблеме нейроинфекций, были выделены специальные темы в учебной программе по нервным болезням:

- острое и хроническое воспаление спинного мозга;
- острое и хроническое воспаление передних рогов спинного мозга;
- острое и хроническое воспаление мозговых оболочек, твердой и сосудистой.

В 1882 г. Станислав Никодимович Данилло, ученик И.П. Мержеевского, опубликовал в журнале «Archives de Neurologie» статью «Encephalitis corticalis circumscripta chronica» («Ограниченный хронический корковый энцефалит»).

В 1883 г. Владимир Федорович Чиж (1855–1922) получил степень доктора медицины за работу «О патологоанатомических изменениях спинного мозга в прогрессивном параличе помешанных», подготовленную под руководством И.П. Мержеевского. В последующем В.Ф. Чиж возглавил кафедру нервных и душевных болезней в Юрьевском (Тартуском) университете.

Под руководством И.П. Мержеевского сотрудниками кафедры нервных и душевных болезней академии были опубликованы: в 1891 г. диссертация «Об отэма-томе, к учению о прогрессивном параличе помешанных» (В.П. Тишков) и работа «О мозговом страдании при сифилисе и его лечении» (младший ординатор клиники нервных и душевных болезней И.П. Лебедев); в 1892 г. — диссертация «Об ассоциативных волокнах в коре большого мозга при прогрессивном параличе помешанных (из больницы Всех скорбящих)» (Сергей Яковлевич Любимов (1860–?)).

24 июня 1892 г. в Императорской Военно-медицинской академии было открыто новое здание клиники нервных и душевных болезней на 100 коек, соответствовавшей лучшим европейским образцам (позже в этом здании одновременно располагались кафедры психиатрии, военно-полевой терапии, нефрологии и эфферентной терапии, токсикологии, фармакологии).

26 сентября 1893 г. «по представлению начальника академии Высочайшим приказом по военному ведомству» ординарным профессором Императорской Военно-медицинской академии и директором клиники нервных и душевных болезней был назначен Владимир Михайлович Бехтерев (1857–1927) — выдающийся отечественный клиницист, невролог и психиатр, нейроморфолог, физиолог и патофизиолог нервной системы. Его вклад в отечественную неврологию ярко характеризует следующий факт: на Первом Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров в 1927 г. в зале находилось около 700 учеников В.М. Бехтерева, только в президиуме их было 16.

Кроме того, в 1920-х гг. его ученики возглавляли 20 кафедр невропатологии и психиатрии [4].

19 ноября 1897 г. было открыто отдельное здание клиники нервных болезней Императорской Военно-медицинской академии.

В период руководства кафедрой В.М. Бехтеревым продолжилось изучение отдельных вопросов нейроинфекций. Самым ученым в сборнике научных статей за 1881 г. опубликованы работы «О результатах микроскопического исследования сифилитических поражений мозговых тканей», «Leptomeningitis haemorrhagica, протекавший с явлениями прогрессивного паралича помешанных».

Александр Ефимович Щербак (1863–1934), в последующем руководитель кафедры нервных и душевных болезней в Варшавском университете, в 1892 г. в журнале «Неврологический вестник» опубликовал статью «К дифференциальной диагностике множественных невритов».

Яков Афанасьевич Анфимов (1852–1930), в последующем руководитель кафедр нервных и душевных болезней в Томском и Харьковском университетах, по результатам проведенных исследований в 1897 г. сделал доклад на заседании Харьковского медицинского общества на тему: «О невритах, полиневритах и восходящих параличах Ландри в связи с учением о нейронах».

Под руководством В.М. Бехтерева в 1897 г. была защищена диссертация «Опыт графического исследования пульса и соотношения кривых пульса, дыхания и температуры в нарастающем параличе помешанных» (Владимир Иванович Левчаткин (1863–1927), в последующем возглавлял Казанскую окружную психиатрическую лечебницу); в 1899 г. — диссертации «О перерождении нервных клеток и волокон в спинном мозгу при нарастающем параличном слабоумии» (Николай Алексеевич Вырубов (1869–1920)) и «О перерождении проводящих систем в продолговатом мозгу, Варолиевом мосту и мозговой ножке при нарастающем параличном слабоумии» (Матвей Гаврилович Цитович (1865–?)).

В 1902 г. Алексей Александрович Певницкий (1866–?) по результатам работы в бактериологической лаборатории при клинике нервных и душевных болезней Императорской медико-хирургической академии защитил диссертацию «Материалы к вопросу о патологической анатомии злокачественной болотной лихорадки (с обращением особого внимания на изменения в мозгу)».

В 1907 г. Яков Борисович Чудновский (1859–?) под руководством Виктора Петровича Осипова (1871–1947), в последующем начальника кафедры психиатрии Военно-медицинской академии, защитил диссертацию «Об изменениях чувствительности при спинной сухотке (Tabes dorsalis), с обращением особого внимания на волосковую и мышечную чувствительность».

В 1910 г. Борис Андреевич Виноградов под руководством В.М. Бехтерева защитил диссертацию на степень доктора медицины «Распространение прогрессивного паралича в России по данным медицинской статистики».

17 ноября 1913 г. кафедра нервных и душевных болезней Императорской Военно-медицинской академии была разделена на две самостоятельные кафедры — кафедру нервных болезней и кафедру психиатрии. Первую из них возглавил выдающийся отечественный невролог Михаил Николаевич Жуковский (1865–1916).

С 1917 г. начальником кафедры нервных болезней был назначен Михаил Иванович Аствацатуров (1877–1936) — основоположник отечественной военной неврологии и биогенетической концепции в отечественной неврологии. В 1922 г. Борисом Семеновичем Дойниковым (1879–1948), в последующем начальником кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, под руководством М.И. Аствацатурова была защищена диссертация на соискание степени «ученый специалист по психиатрии и неврологии» на тему «Гистологические и гистопатологические изменения над периферическими нервами», где рассматривались в том числе и вопросы изменения нервов при различных невритах [5].

В период с 1922 по 1934 гг. в СССР ученые степени были отменены. Проводимые на кафедре нервных болезней научные исследования находили свое отражение в статьях, учебниках и руководствах. Так, М.И. Аствацатуровым была проведена большая работа по составлению учебников, он принимал участие в написании разделов по нейроинфекциям в учебнике по инфекционным болезням. В подготовленном М.И. Аствацатуровым «Учебнике нервных болезней» (1925 г.), выдержавшем 8 изданий, были подробно изложены разделы, посвященные менингитам, энцефалитам и другим инфекционным поражениям центральной и периферической нервной системы.

Выдающимся достижением отечественной и мировой медицины в XX в., составившим целую эпоху в неврологии и вирусологии, стало открытие и всестороннее изучение клещевого энцефалита. История открытия и изучения клещевого энцефалита — «увлекательная, героическая и трагическая страница, изобилующая как вопросами гамлетовского масштаба, так и событиями в границах «Мценского уезда»» [6].

Сегодня с полным основанием можно утверждать, что начало научной истории изучения клещевого энцефалита имеет четко обозначенные параметры места, времени и автора: г. Владивосток, 1934 г., Александр Гаврилович Панов.

Александр Гаврилович Панов (1905–1978), в последующем начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, занимая в то время должность начальника неврологического отделения флотского госпиталя в г. Владивостоке, весной 1934 г. познакомился с весьма необычным и экзотическим заболеванием, которое местные врачи трактовали как токсический грипп, малярию и т. д. Трактовка подобных наблюдений в предшествующие и более поздние годы в литературе была чрезвычайно многообразной: полиомиелит взрослых, острый передне-верхний полиомиелит,

менингополиомиелит, бульбомиелит, неврит плечевого сплетения, эпидемический энцефалит, менингоарахноидит, эпидемический энцефаломиелит, эпидемический энцефаломиелит и т. д. Однако никто из авторов не оставил четких указаний на нозологическую обособленность перечисленных клинических наблюдений.

А.Г. Панов сразу понял, что речь идет о своеобразном энцефалите, имеющем как некоторые общие черты с другими, уже известными энцефалитами, так и серьезные отличия [7]. Луи Пастер был безусловно прав: «В области наблюдений счастливый случай благоприятствует только подготовленному уму».

От пациентов и сопровождавших их медицинских работников А.Г. Панов узнал, что во многих лесозаготовительных пунктах есть еще подобные клинические случаи. А.Г. Панов немедленно выехал в эти районы. С мая по август 1934 г. в 13 лесозаготовительных пунктах он выявил и обследовал 56 пациентов. Летальность составляла 37,6 %, у 25,2 % оставались последствия в виде вялых параличей плечевого пояса, шеи, реже — центральных гемипарезов.

Изучив эпидемиологические данные, истории болезни из архивов больниц, А.Г. Панов установил, что в 1933 г. в тех же населенных пунктах была значительная вспышка подобного заболевания с весьма высокой летальностью и инвалидизацией. По статистическим данным было выявлено, что кривые заболеваемости в 1933 и 1934 гг. совпадали.

В 1935 г. А.Г. Панов определил заболевание как «энцефалит, относящийся к группе летних». Озабоченный новым заболеванием, в этом же году он поделился своей тревогой в докладе «Клиника летних энцефалитов в Приморье». На заседании Общества врачей Владивостока А.Г. Панов доложил о клинических и эпидемиологических чертах выявленного заболевания, отметив, что по сезонности оно схоже с японским комариным энцефалитом и энцефалитом Сент-Луис. Вместе с тем Александр Гаврилович отметил различия в неврологической картине этих заболеваний.

Материалы доклада А.Г. Панова вызвали тревогу и у работников Приморского крайздрава, которые поручили ему составить официальную докладную записку Наркомздраву СССР. В 1935 г. в Москву была отправлена официальная бумага.

11 июля 1936 г. Приморский крайздрав организовал эпидемиологическое совещание по поводу «летнего энцефалита». Позднее, в 1937 г., в распоряжении экспедиции будет протокол этого совещания и другие документы — справки «О заболеваемости энцефалитом в Желдорстройкорпусе» и «Энцефалит в Оборском лесопромхозе», датированные 1936 г. и подписанные директором Дальневосточного института эпидемиологии и микробиологии Нейштадтом, начальником армейской лаборатории Цукерманом и невропатологом Пановым.

По поручению медицинского совета Приморского крайздрава А.Г. Панов совместно с Б.Н. Нейштадтом

и Н.В. Коростелевым составили «Инструкцию по диагностике, профилактике и лечению летних эпидемических энцефалитов» (1936 г.).

Анализ представленных документов позволяет установить объем и характер достижений А.Г. Панова в 1934–1936 гг., т. е. за 3 года до приезда первой экспедиции Наркомздрава. Эти результаты в 1986 г. лаконично охарактеризовали известные отечественные вирусологи Анатолий Александрович Смородинцев и Александр Владимирович Дубовой: «Впервые научное изучение клещевого энцефалита было начато в 1934 г. выдающимся клиницистом А.Г. Пановым. За 3 года до организации комплексной экспедиции на Дальний Восток А.Г. Панов установил ареал болезни в пределах Приморского края, весенне-летнюю сезонность эпидемических вспышек, приуроченность последних к таежным районам и преобладание среди заболевших лиц, работавших в лесу. Были детально изучены симптоматика болезни, клинические проявления, течение и исходы при различных синдромах, а также характер остаточных расстройств». Все это дало А.Г. Панову основание объединить полиморфные синдромы в общую нозологическую форму и сделать предположение о вирусной природе заболевания. Позже, в 1956 г., А.Г. Панов констатировал, что «к 1937 году клинический метод изучения болезни в значительной мере исчерпал свои возможности».

1937 г. знаменует новый этап (1937–1939 гг.) в изучении клещевого энцефалита: Наркомздравом СССР были организованы и прекрасно оснащены научные экспедиции, связанные с именами Я.А. Зильбера, Е.Н. Левкович, М.П. Чумакова, А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьева, А.А. Смородинцева, Е.Н. Павловского и др. В их состав были включены клиницисты-неврологи: в Южный отряд — А.Г. Панов, в Северный — И.З. Финкель и А.Н. Шаповал.

Работа А.Г. Панова в составе экспедиции была не менее плодотворной. В 1938 г. им опубликована статья «Клиника весенне-летних энцефалитов» — первая в мировой литературе журнальная статья о клинических аспектах клещевого энцефалита. 20 февраля 1939 г. Александром Гавриловичем под руководством Александра Викторовича Триумфова (1897–1963, начальник кафедры нервных болезней Военно-морской медицинской академии) была успешно защищена кандидатская диссертация, явившаяся первой диссертацией о клинической картине клещевого энцефалита.

В 1940 г. А.Г. Пановым была издана первая монография о клещевом и других энцефалитах — «Сезонные летние энцефалиты». Материалы изучения клещевого энцефалита в 1934–1949 гг. стали предметом докторской диссертации «Весенне-летний клещевой энцефалит», подготовленной А.Г. Пановым при научном консультировании А.В. Триумфова и защищенной 8 декабря 1951 г. Наконец, в 1956 г. вышла в свет классическая монография А.Г. Панова «Клещевой энцефалит».

В 1941 г. «За открытие в 1939 г. возбудителей различных болезней человека, известных под названием «весенне-летний и осенний энцефалит», и за разработку успешно применяемых методов их лечения, одобренных Наркомздрав СССР» группе ученых была присуждена Сталинская премия I степени (постановление Совета народных комиссаров СССР от 13 марта 1941 г. № 526). В группу лауреатов не были включены клиницисты-неврологи, первыми открывшие клещевой энцефалит, изучившие его клинику (А.Г. Панов) и разработавшие методы лечения (А.Н. Шаповал).

В истории изучения клещевого энцефалита привлекает внимание один поразительный факт: наибольший вклад в изучение клинических аспектов нового заболевания внесли сотрудники и питомцы одной кафедры, а именно кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова:

Александр Гаврилович Панов — первооткрыватель клещевого энцефалита;

Алексей Никитович Шаповал (1909–2004), в последующем основатель и заведующий кафедрой неврологии Кемеровского государственного медицинского института, затем заведующий кафедрой неврологии Пермского медицинского института, — один из пионеров изучения клещевого энцефалита;

Самуил Вульфович Гольман (1896–1948), в последующем начальник кафедры нервных болезней Куйбышевской Военно-медицинской академии на базе Куйбышевского медицинского института, — первый автор, представивший клинико-морфологическую характеристику хронических форм клещевого энцефалита.

Задолго до открытия клещевого энцефалита Леонид Иванович Омороков (1881–1971), ученик В.М. Бехтерева и сотрудник кафедры нервных и душевных болезней Императорской Военно-медицинской академии, в последующем руководитель кафедр нервных болезней Томского университета и Казанского государственного медицинского института, приобрел мировую известность благодаря изучению кожевниковской эпилепсии. В 1917 г. Л.И. Омороков был избран профессором невропатологии Томского университета, где организовал первую в Сибири кафедру нервных и душевных болезней, которой руководил до 1936 г. Уже в 1920-х гг. Л.И. Омороков по результатам обследования пациентов с кожевниковской эпилепсией в Западной Сибири высказывал предположение, что лежащий в основе этого заболевания энцефалит связан как-то с временем года и что в его эпидемиологии могут играть роль кровососущие насекомые.

В 1940–1950 гг. на кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова под руководством и при научном консультировании Степана Ивановича Карчикяна (1890–1965) были защищены кандидатская диссертация «Клинические поражения нервной системы при бруцеллёзе» (в 1945 г., М.М. Мануилкин), докторские диссертации «Клещевой энцефалит Дальнего Востока»

(в 1953 г., А.Н. Шаповал) и «Изменения нервной системы при сыпном тифе» (в 1956 г., М.И. Габриэлян).

А.Г. Панов в период руководства кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова активно стимулировал научное творчество сотрудников и учеников, принимал самое непосредственное участие в выполнении актуальных для клинической неврологии работ.

Спектр научных исследований кафедрального коллектива включал разнообразные нейроинфекции — клещевой энцефалит, лимфоцитарный хориоменингит, склерозирующий лейкоэнцефалит, японский энцефалит, грипп, столбняк (Александр Гаврилович Панов; Аркадий Иванович Шварёв (1919–1985), в последующем заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова); Николай Иванович Команденко (1930–2006 гг.), в последующем заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской генетики Сибирского медицинского университета; Борис Александрович Осетров (1930–2010 гг.), в последующем заведующий кафедрой невропатологии Государственного института для усовершенствования врачей; Александр Павлович Зинченко; Дмитрий Иванович Смешной).

Александр Гаврилович Панов, Николай Иванович Команденко и профессор Вера Ивановна Ильенко (Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа) впервые воспроизвели клинические проявления прогрессивного клещевого энцефалита у обезьян.

Нейроинфекции, как отдельная сфера заболеваний нервной системы, находятся на стыке нескольких клинических дисциплин и представляют интерес не только для неврологов, но также для инфекционистов, педиатров, специалистов по лабораторной, лучевой диагностике и др. Общие закономерности инфекционного процесса, основные положения об эпидемиологии и учения об инфекционных болезнях распространяются и на нейроинфекции [8].

В конце XX и начале XXI вв. научно-исследовательская работа в области нейроинфекций расширялась, на кафедре нервных болезней были выполнены исследования по различным направлениям [9, 10], в том числе:

- невропатология герпеса (Анатолий Андреевич Михайленко, в последующем начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова);
- изменения нервной системы при ботулизме (Евгений Михайлович Гарёмин);
- острые демиелинизирующие полиневропатии (Игорь Николаевич Барсуков), в том числе в условиях локального вооруженного конфликта в Афганистане (Сергей Геннадьевич Гурьев);
- неврология хламидийной инфекции (Андрей Дмитриевич Серопегин, Олег Владимирович Борзенко);
- нейроборрелиоз (Игорь Анатольевич Поляков);

- невропатология инфекционного эндокардита (Игорь Александрович Климов);
- изменения гематоэнцефалического барьера при менингитах (Сергей Владимирович Воробьев);
- лечение нейроинфекционных заболеваний (Владимир Иванович Ангел).

Таким образом, сотрудниками кафедры нервных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии за более чем полтора столетия истории создан и заложен фундамент в учение о нейроинфекциях для многочисленных последователей, а также современного поколения неврологов и врачей смежных специальностей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайленко А.А., Литвиненко И.В., Одинак М.М., и др. Кафедра учения о нервных болезнях и болезнях, сопряженных с расстройством умственных способностей, Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. 160 лет со дня основания. Неврологическая школа. СПб.: Модерн, 2020. 371 с.
2. Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Шамрей В.К., и др. Кафедра учения о нервных болезнях и болезнях, сопряженных с расстройством умственных способностей (к 160-летию кафедры нервных и душевных болезней Императорской медико-хирургической (Военно-медицинской) академии) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 3. С. 7–13. DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-7-13
3. Чудиновских А.Г., Одинак М.М. Роль ученых кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии в становлении психиатрии и неврологии зарубежных стран // Вестник психотерапии. 2018. № 66. С. 69–82.
4. Одинак М.М., Незнанов Н.Г., Чудиновских А.Г., Цыган Н.В. Владимир Михайлович Бехтерев — основоположник клинической психоневрологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67, № 8. С. 34–39. DOI 10.15690/vramn.v67i8.347
5. Михайленко А.А., Литвиненко И.В., Одинак М.М., и др. М.И. Аствацатуров — основоположник биогенетической кон-

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

цепции в отечественной клинической неврологии (к 140-летию со дня рождения) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 63, № 3. С. 261–266.

6. Михайленко А.А., Кузнецов А.Н., Ильинский Н.С. Наука, искусство и больные нервы. 2-е изд., доп. и перераб. М.: РАЕН, 2016.

7. Лобзин Ю.В., Одинак М.М., Михайленко А.А., Попов А.Е. История начальных этапов изучения клещевого энцефалита (к 70-летию идентификации вируса клещевого энцефалита) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008. Т. 21, № 1. С. 165–169.

8. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Учебное пособие. СПб.: Веда Принт, 2021.

9. Михайленко А.А., Одинак М.М. Профессор Геннадий Александрович Акимов (к 90-летию со дня рождения) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013. Т. 44, № 4. С. 258–259.

10. Одинак М.М. Профессор Анатолий Андреевич Михайленко (к 70-летию со дня рождения) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008. Т. 21, № 1. С. 177–178.

## REFERENCES

1. Mikhailenko AA, Litvinenko IV, Odinak MM, et al. *Department of the Study of Nervous Diseases and Diseases Associated with Mental Disorders, Imperial Medical-Surgical (Military-Medical) Academy. 160 years from the date of foundation. Neurological school.* Saint Petersburg: Modern Publisher; 2020. 371 p. (In Russ.)
2. Litvinenko IV, Mikhailenko AA, Shamrey VK, et al. The department of the education on the nervous diseases and diseases, associated with cognitive impairment (to the Nervous and Mental Diseases Department of Imperial Medical-Surgical (Military Medical) Academy 160<sup>th</sup> anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;(3):7–13. (In Russ.) DOI 10.32863/1682-7392-2020-3-71-7-13
3. Chudinovskikh AG, Odinak MM. Participation of the scholars of the mental and neural diseases department of the military medical academy in establishing psychiatry and neurology abroad. *Bulletin of Psychotherapy.* 2018;(66):69–82. (In Russ.)
4. Odinak MM, Neznanov NG, Chudinovskikh AG, Tsygan NV. Vladimir Mikhailovitch Bekhterev – the founder of the clinical neuropsychiatry. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2012;67(8):34–39. (In Russ.) DOI 10.15690/vramn.v67i8.347
5. Mikhailenko AA, Litvinenko IV, Odinak MM, et al. M.I. Astvatsaturov – the founder of the biogenetic concept in the domestic clinical neurology (on the 140<sup>th</sup> anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018; 63(3):261–266. (In Russ.)
6. Mikhailenko AA, Kuznecov AN, Ilinskiy NS. *Science, art, and sore nerves.* 2<sup>nd</sup> ed., supplemented and revised. Moscow: RAEN Publisher; 2016. (In Russ.)
7. Lobzin YuV, Odinak MM, Mikhailenko AA, Popov AYU. History of the initial stages in the vernal encephalitis study (to the 70<sup>th</sup> anniversary of vernal encephalitis virus identification).

*Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;21(1): 165–169. (In Russ.)

8. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Pathogenesis and clinical manifestations of cardiovascular lesions in patients with novel coronavirus infection (COVID-19)*. Tutorial. Saint Petersburg: Veda Print Publisher; 2021. (In Russ.)

9. Mikhaylenko AA, Odinak MM. Professor Gennady Aleksandrovich Akimov (to the 90<sup>th</sup> anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;44(4):258–259. (In Russ.)

10. Odinak MM. Professor Anatoliy Andreievich Mikhailenko (to the 70<sup>th</sup> birth anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;21(1):177–178. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Евгений Владимирович Крюков**, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; eLibrary SPIN: 3900-3441; Web of Science Researcher ID: AAO-9491-2020; Scopus Author ID: 57208311867; e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru)

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: [litvinenkoiv@rambler.ru](mailto:litvinenkoiv@rambler.ru)

**Мирослав Михайлович Одинак**, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: [odinak@rambler.ru](mailto:odinak@rambler.ru)

**Анатолий Андреевич Михайленко**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7255-2707>; eLibrary SPIN: 3716-4601

\***Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: [77tn77@gmail.com](mailto:77tn77@gmail.com)

**Александр Владимирович Рябцев**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: [ryabtsev26@gmail.com](mailto:ryabtsev26@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Evgeniy V. Kryukov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; eLibrary SPIN: 3900-3441; Web of Science Researcher ID: AAO-9491-2020; Scopus Author ID: 57208311867; e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru)

**Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: [litvinenkoiv@rambler.ru](mailto:litvinenkoiv@rambler.ru)

**Miroslav M. Odinak**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: [odinak@rambler.ru](mailto:odinak@rambler.ru)

**Anatoliy A. Mikhaylenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7255-2707>; eLibrary SPIN: 3716-4601

\***Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: [77tn77@gmail.com](mailto:77tn77@gmail.com)

**Aleksandr V. Ryabtsev**, M.D.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>; eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: [ryabtsev26@gmail.com](mailto:ryabtsev26@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

# Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19

© И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, И.В. Красаков<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

Вовлечение нервной системы в патологический процесс, возникающий при инфицировании COVID-19, становится все более очевидным. Регулярно поднимается вопрос возможности дебюта или прогрессирования уже развившегося синдрома паркинсонизма у пациентов, перенесших COVID-19. Выдвигается большое количество гипотез, объясняющих данную взаимосвязь. Предполагается, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Проведен анализ исследований по вопросу возможного влияния нарушения обмена железа на возникновение и механизм развития нейродегенеративных заболеваний после инфицирования SARS-CoV-2. Описаны процессы физиологического поддержания гомеостаза железа, а также влияния физиологического старения на накопление железа в центральной нервной системе. Обсуждается взаимосвязь гиперферритинемии, возникающей при COVID-19, и ферроптоза как основы нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. Описаны основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе. Приведены примеры вовлечения нарушения гомеостаза металлов в процесс изменения структуры  $\alpha$ -синуклеина, синтеза  $\beta$ -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка. Обсуждаются причины избыточного накопления железа в определенных структурах головного мозга. Проанализирован вопрос возможности использования оценки изменения обмена железа в качестве нового биомаркера прогрессирования болезни Паркинсона (1 рис., библиограф.: 62 ист.).

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; гиперферритинемия; железо; нейродегенерация; ферритин; ферроптоз; COVID-19; SARS-CoV-2.

## Как цитировать:

Литвиненко И.В., Красаков И.В. Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 13–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

# The disorder of the iron metabolism as a possible mechanism for the development of neurodegeneration after new coronavirus infection COVID-19

© Igor V. Litvinenko<sup>1</sup>, Igor V. Krasakov<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

The involvement of the nervous system in the pathological process that occurs when COVID-19 is infected is becoming more and more obvious. The question of the possibility of the debut or progression of the already developed Parkinsonism syndrome in patients who have undergone COVID-19 is regularly raised. A large number of hypotheses are put forward to explain this relationship. It is assumed that a violation of iron metabolism in the brain may underlie the development and progression of neurodegenerative diseases, including after the new coronavirus infection SARS-CoV-2. The analysis of studies on the possible influence of iron metabolism disorders on the occurrence and mechanism of development of neurodegenerative diseases after infection with SARS-CoV-2 has been carried out. The processes of physiological maintenance of iron homeostasis, as well as the influence of physiological aging on the accumulation of iron in the central nervous system are described. The relationship between hyperferritinemia occurring in COVID-19 and ferroptosis as the basis of the neurodegenerative process in Parkinson's disease and Alzheimer's disease is discussed. The main molecular mechanisms involved in ferroptosis are described. Examples of involvement of metal homeostasis disorders in the process of altering the structure of  $\alpha$ -synuclein, synthesis of  $\beta$ -amyloid, hyperphosphorylated tau- protein are given. The causes of excessive iron accumulation in certain brain structures are discussed. The question of the possibility of using the assessment of changes in iron metabolism as a new biomarker of the progression of Parkinson's disease is analyzed. (1 figure, bibliography: 62 refs).

**Keywords:** Alzheimer's disease; hyperferritinemia; iron; neurodegeneration; Parkinson's disease; ferritin; ferroptosis; COVID-19; SARS-CoV-2.

**To cite this article:**

Litvinenko IV, Krasakov IV. The disorder of the iron metabolism as a possible mechanism for the development of neurodegeneration after new coronavirus infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):13–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Во время пандемии стало ясно, что SARS-CoV-2 вызывает не только респираторные заболевания, но также может поражать множество органов и тканей. Отдельно следует отметить вовлечение нервной системы в патологический процесс, возникающий при инфицировании COVID-19. Об острых и подострых неврологических осложнениях различной степени выраженности сообщается у 85 % пациентов с SARS-CoV-2. До 65 % людей с COVID-19 страдают гипосмией, которая также является распространенным премоторным симптомом болезни Паркинсона (БП). Этот симптом, дополненный сообщениями о дебюте или прогрессировании синдрома паркинсонизма у пациентов, перенесших COVID-19, привлек внимание медицинского сообщества к возможной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и БП [1]. Выдвигалось множество гипотез, описывающих потенциальные механизмы такой связи.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

COVID-19 может рассматриваться как системная воспалительная реакция, которая характеризуется угрожающим жизни гипервоспалением и цитокиновым штормом, который в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности. Цитокиновый шторм тесно ассоциирован с гиперферритинемией, при этом окончательного патофизиологического обоснования данной взаимосвязи не представлено. А.А. Зайцев и соавт. предполагают, что перегрузка железом у больных COVID-19 может быть исходной либо следствием «аутоканнибализма» (за счет гемового и миоглобинового железа), а также результатом секвестрации железа в макрофагах в результате системного воспаления [2]. Ю.П. Орлов и соавт. указывают, что в генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевую роль следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса [3]. При этом проведенные ретроспективные сравнительные анализы показали, что гиперферритинемия специфична именно для COVID-19 и не возникает при других воспалительных процессах [4]. В любом случае, возросший интерес к взаимосвязи SARS-CoV-2 и паркинсонизма заставляет рассматривать нарушение обмена железа как основу развития и прогрессирования развития нейродегенеративных заболеваний.

Железо участвует во многих жизненно важных процессах, таких как транспорт кислорода, митохондриальное дыхание, синтез ДНК, миелина, нейротрансмиттеров. Поддержание гомеостаза железа — ключевой момент функционирования головного мозга, в то время как его дисрегуляция способна привести к запуску нейротоксичности. Механизм поддержания гомеостаза заключается в поддержании равновесия концентрации железа. В случае, когда уровень железа в клетке начинает превосходить

ее аккумуляционную способность, развивается оксидативный стресс и наступает ее гибель.

При физиологическом старении происходит избирательное накопление железа в определенных областях мозга и типах клеток, причем железо в этом случае представлено ферритином и нейромеланином. В случае же нейродегенеративного процесса происходит избыточное отложение железа в данных областях, и зачастую выраженность этого процесса коррелирует с выраженностью окислительного стресса. Является ли избыточное накопление железа, определяемое при нейродегенеративных заболеваниях, первичным или вторичным процессом, окончательно не выяснено.

В организм человека железо поступает с пищей и далее всасывается в тонком кишечнике. Поступление железа в кишечник осуществляется за счет таких белков, как ферропортин, дивалентный металлтранспортер (транспортер двухвалентных металлов (DMT-1)), дуоденальный цитохром В (DcytB), гефестин (внутриклеточный аналог плазменного церулоплазмينا), фактор высокого Fe (HFE), железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP), гепсидин [5, 6]. Все перечисленные белки синтезируются энтероцитами в соответствии с запросами организма. Каждое новое поколение энтероцитов запрограммировано на текущую потребность организма в железе.

Железо пищи представлено окисленной формой  $Fe^{3+}$ , при участии DcytB на поверхности энтероцита оно преобразуется в  $Fe^{2+}$ , а затем с помощью DMT-1 начинает свое перемещение к базолатеральной поверхности клетки, где соединяется с ферропортином и гефестином и переносится через мембрану в плазму. Регуляция работы DMT-1 и ферропортина зависит от уровня пула железа, на который реагирует взаимосвязанная протеиновая пара — IRE и IRP (при низких запасах IRP связывается с IRE и стимулирует экспрессию трансферринового рецептора (TrfR), и наоборот). Универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин, влияющий не только на абсорбцию пищевого железа, но и на высвобождение его из макрофагов. Гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из различных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др.

Большая часть железа поступает обратно в русло из фагосом макрофагов после фагоцитоза стареющих эритроцитов. Излишки железа депонируются в виде молекул ферритина и гемосидерина.

После выхода из энтероцита или макрофага железо связывается с трансферрином и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Синтез трансферрина находится в обратной зависимости от уровня железа в организме. Передача железа из трансферрина в клетку осуществляется с помощью TrfR через комплекс TrfR–трансферрин, который погружается внутрь клетки

в виде эндосомы. Железо постоянно перемещается между нейронами, микроглией и астроцитами, однако окончательный механизм данного движения неясен. Трансферрин в головном мозге синтезируется в олигодендроцитах и сосудистом сплетении, однако секретируется только последним [7]. Как отмечалось выше, железо играет важную роль в миелинизации. Олигодендроциты способны получать железо как из капилляров, так и из интерстициального пространства (интерстициальный ферритин).

О метаболизме железа в микроглии имеется недостаточно сведений, однако известно, что активация микроглии приводит к увеличению поглощения железа [8]. Нейровоспаление, в свою очередь, приводит к активации глиальных клеток, нарушая гомеостаз железа. Исследования *in vitro* показывают, что кратковременная стимуляция (с использованием фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина  $\beta$  или липополисахарида) в течение до 18 ч увеличивает накопление железа в нейронах и микроглии (оценка с помощью метода атомно-абсорбционной спектрометрии), но не в астроцитах. Кроме того, было продемонстрировано мгновенное увеличение гепсидина в астроцитах и микроглии [9]. Данное накопление железа обусловлено изменениями активности DMT-1 и ферропортина. Так, стимулированные нейроны гиппокампа показали значительное увеличение DMT-1 и снижение концентрации ферропортина, а при стимуляции микроглии отмечено повышение концентрации DMT-1 без изменений со стороны ферропортина. Результаты указанных исследований показывают, что изменения ферропортина не оказывают значительного влияния на гомеостаз железа.

Повышенные концентрации железа в центральной нервной системе в процессе физиологического старения могут быть вызваны несколькими факторами: повышение проницаемости сосудов головного мозга, воспаление, перераспределение железа, изменение гомеостаза железа [10]. Старение замедляет работу вышеописанной системы поддержания гомеостаза железа, что приводит к его накоплению в результате неэффективного хелатирования [11]. Накопление железа в нейронах может вызвать усиление апоптоза. Повышение уровня железа в глии может быть индуцировано воспалением в связи с увеличением высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к нейродегенерации [12].

Концентрация железа с возрастом увеличивается в черной субстанции, скорлупе, бледном шаре, хвостатом ядре, коре [13]. Причина постепенного нарастания уровня железа именно в этих отделах головного мозга окончательно не ясна. Региональное распределение общего железа в здоровом головном мозге взрослого человека гетерогенно, самые высокие концентрации отмечены в базальных ганглиях, низкие — в сером и белом веществе коры головного мозга, среднем мозге и мозжечке, а самые низкие — в мосту, области голубоватого пятна и продолговатом мозге [14]. Региональная гетерогенность

распределения железа в головном мозге, а также его изменение с возрастом подтверждено *in vivo* с помощью магнитно-резонансной томографии [15].

Наиболее подробные исследования по оценке влияния физиологического старения на накопление железа, нейромеланина и ферритина были проведены при прицельном изучении черной субстанции и голубоватого пятна. У здоровых людей общая концентрация железа в голубоватом пятне остается стабильной на протяжении всей жизни и в целом ниже, чем в черной субстанции, в которой наблюдается линейное увеличение общей концентрации железа с возрастом [8]. В связи с этим можно предположить, что железо может способствовать нейродегенерации в черной субстанции. Нейромеланин присутствует в нейронах в виде комплекса нейромеланин-железо, уровень железа в котором зависит от конкретной области мозга [8]. Концентрация комплекса нейромеланин-железо, являющегося основной формой железа в катехоламинергических нейронах, увеличивается с возрастом в черной субстанции и голубоватом пятне. С помощью гистохимических методов (окраска по Перлсу) у «здоровой» пожилой популяции выявлено наличие большого количества активного железа в глиальных клетках и нейромеланин-свободных нейронах. В то же время в нейромеланинсодержащих нейронах данный метод окраски не показал наличия трехвалентного железа, поскольку в этих нейронах железо переходит в стабильный комплекс нейромеланин-железо, что подтверждается при помощи электронного парамагнитного резонанса и Мёссбауэровской спектроскопии [8]. Количество комплекса нейромеланин-железо увеличивается с возрастом в нейронах премоторной коры, скорлупы и мозжечка [16].

В головном мозге при физиологическом старении наблюдаются активизация провоспалительного процесса, увеличение количества глиальных клеток, нарастание иммунореактивности астроцитарных и микроглиальных маркеров. В то же время увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Все эти изменения приводят к увеличению отложения железа в определенных участках [17].

В микроглии и астроцитах коры головного мозга, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиев и миндалевидных телах гистохимически обнаружены отложения ферритина, число которых обычно увеличивается с возрастом. Олигодендроциты также содержат ферритин и трансферрин, однако их концентрация остается постоянной по мере старения [18]. У пожилых людей могут выявляться субпопуляции ферритин-положительных клеток микроглии, большинство из которых являются абберантными и имеют дистрофические изменения. Железо, фагоцитированное данным видом клеток, вероятно, и приводит к интоксикации и вызывает клеточную дегенерацию. Функционально измененная ферритин-положительная микроглия может участвовать в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

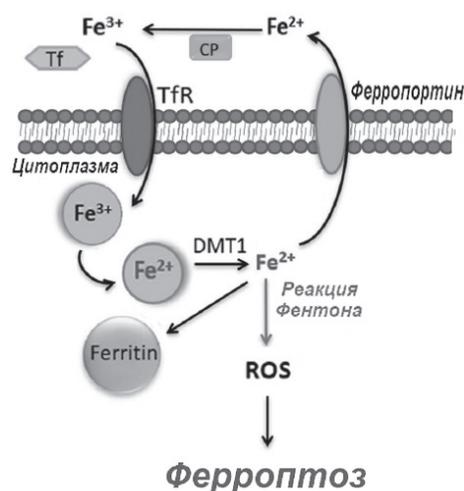
Аккумуляция железа в клетках головного мозга требует жесткого контроля с целью недопущения интоксикации. Избыток железа может вызвать окислительный стресс путем образования активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), в частности гидроксильного радикала [19]. ROS может повредить матричную ДНК, привести к ее эпигенетическим изменениям и окислению белков клетки [20, 21]. Перекисное окисление мембранных липидов в результате влияния ROS может привести к образованию токсичных альдегидов, таких как 4-гидроксиноненал, который необратимо модифицирует белки путем карбонилирования [22]. ROS может индуцировать выделение железа из митохондриальных железосерных кластеров и других белков хранения железа, что приводит к запуску реакции Фентона. Нарушение гомеостаза железа может влиять на митохондриальные функции, приводя в результате к ускорению механизмов нейродегенерации [23]. Увеличение железа может индуцировать нейродегенеративные процессы также через механизмы, отличные от реакции Фентона. Катехоламины, в том числе дофамин, могут быть окислены до токсичных хинонов за счет восстановления железа [24]. Paris I. et al. показали, что железо участвует в превращении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), который сам по себе не токсичен, в катионы 1-метил-4-фенилпиридиния, приводящего к гибели нейронов компактной части черной субстанции [25].

Более того, *in vitro* было показано, что агрегация белков, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных заболеваний ( $\alpha$ -синуклеин, гиперфосфорилированный таупротейн), вызвана повышением уровня железа [26].

Таким образом, нейродегенерация, развивающаяся как результат токсического влияния железа, может привести к апоптозу и ферроптозу — программируемой окислительной некротической гибели клетки с железозависимым перекисным окислением липидов [27, 28]. На рис. 1 схематично представлены основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе.

## Болезнь Паркинсона

Исследованиями [31] было показано увеличение общей концентрации железа в черной субстанции при БП в сравнении с группой контроля, а также его накопление по мере прогрессирования заболевания. В то же время МРТ и транскраниальная сонография не смогли подтвердить связь концентрации железа в черной субстанции и тяжести заболевания в связи с отсутствием наличия точной количественной оценки [32]. Окончательная причина избыточного накопления железа в черной субстанции при БП до конца не выяснена. Предложено несколько объяснений: повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера [33], усиление провоспалительного статуса [34, 35], увеличение экспрессии лактоферриновых рецепторов в нейронах и сосудах [36], увеличение экспрессии DMT1 в дофаминергических нейронах [37],



**Рис. 1.** Основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе (адаптировано из [29]). CP — церулоплазмин; Tf — трансферрин; TfR — трансферриновый рецептор; DMT-1 — транспортер двухвалентных металлов; ROS — активные формы кислорода

изменение работы комплекса трансферрин-TfR 2-го типа, мутации генов, ответственных за транспорт железа [39].

Fe<sup>3+</sup> *in vitro* может служить катализатором перехода структуры  $\alpha$ -синуклеина из  $\alpha$  в  $\beta$ , которая, в свою очередь, входит в состав телец Леви [40]. Показано, что в черной субстанции при БП отмечается увеличение железа с одновременным снижением ферритина, причем в тельцах Леви железо представлено редокс-ионами [40, 41]. Именно уровень ферритина контролирует количество редокс-ионов, а его снижение может быть объяснено стойким повышением активности IRP, выявленным при данном заболевании [42]. Уровень редокс-ионов железа коррелирует с выраженностью гибели нейронов [43].

Концентрация железа в черной субстанции при БП превосходит буферную способность нейромеланина и ферритина, что приводит к развитию нейротоксичности [43]. Высвобождаемый разрушенными нейронами (экстрацеллюлярный) нейромеланин приводит к формированию микроглиоза и дальнейшей индукции гибели дофаминергических нейронов [44, 45].

Кроме черной субстанции сообщается об увеличении содержания железа, выявленного с помощью МРТ, в красных ядрах у пациентов с БП с дискинезией, в то же время в височной коре и бледном шаре отмечается снижение его концентрации [46, 47].

Вторым фактором увеличения концентрации железа при БП может служить как повышение активности DMT1, так и снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا, что показано как на животной модели БП, так и у пациентов [36, 48]. Снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا с одновременным повышением меди было отмечено в ликворе у пациентов с БП [49]. Более того, у некоторых пациентов можно выявить миссенс-мутацию гена, кодирующего церулоплазмин [50]. Увеличение уровня железа в головном мозге

определялось как при 6-гидроксидофамин-, так и при МФТП-модели БП, что объясняется повышенной экспрессией DMT1 [51].

Несмотря на вышеописанное увеличение содержания железа в структурах мозга при БП, повышенная концентрация сывороточного железа является фактором антириска развития БП, и наоборот [52, 53]. Повышение риска развития БП у людей с низким содержанием сывороточного железа, вероятно, объясняется необходимостью его адекватных поставок для нормального синтеза дофамина, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы — ключевого фермента синтеза дофамина [40].

Кроме того, показатели изменения обмена железа все чаще привлекают исследователей как новые биомаркеры прогрессирования БП. Так, в работе F. Maass et al. (2004) показано, что оценка общего содержания железа и ферритина в спинномозговой жидкости может быть использована для отражения прогрессирующего дисгемеостаза железа в головном мозге и прогрессирования заболевания у пациентов с БП [54]. Была проведена оценка данных показателей в ликворе двадцати пациентов со второй стадией БП спустя год после первого забора. Продemonстрировано достоверное увеличение общего содержания железа ( $p = 0,002$ ) и снижение ферритина ( $p = 0,04$ ). Выдвинута гипотеза, что именно соотношение железо/ферритин в ликворе может рассматриваться как важный биомаркер прогрессирования заболевания (по результатам работы  $p = 0,006$ ). В данной работе с целью исключения влияния на оцениваемые показатели противопаркинсонических препаратов был проведен корреляционный анализ, который не выявил связи между изменениями эквивалентной дозы леводопы и уровнями железа и ферритина с течением времени ( $p > 0,05$ ).

## Болезнь Альцгеймера

Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди, вероятно, является составляющей частью патогенеза болезни Альцгеймера. В настоящее время показано, что в амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубочках присутствуют высокие концентрации цинка, меди и железа. Данное перераспределение (фокальное накопление) металлов может приводить к обкрадыванию условно здоровой ткани мозга [55]. Показано также, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза  $\beta$ -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [56]. Накопление тау-белка в нейрофибриллярных клубочках приводит к индукции гемоксигеназы (HO-1), способной катализировать разрушение гема, приводя к дополнительному высвобождению железа, которое, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона [57].

Большая часть предшественника  $\beta$ -амилоида в норме расщепляется неамилоидогенным путем

с помощью  $\alpha$ -секретазы и далее  $\gamma$ -секретазы с образованием нетоксичного пептида р3. При амилоидогенном пути предшественник  $\beta$ -амилоида сначала расщепляется  $\beta$ -секретазой и далее  $\gamma$ -секретазой с образованием  $\beta$ -амилоида [58]. Следовательно, стимуляция  $\alpha$ -секретазы приводит к снижению образования  $\beta$ -амилоида. За активацию  $\alpha$ -секретазы и перевод пути расщепления предшественника  $\beta$ -амилоида в сторону пептида р3 отвечает фурин [59]. Повышение количества железа приводит к снижению активности фурина, активации  $\beta$ -секретазы и переводу на амилоидогенный путь расщепления предшественника  $\beta$ -амилоида, в то время как снижение уровня железа запускает неамилоидный путь [58].

В 2002 г. было показано наличие функционального железо-регуляторного элемента (IRE-Type II) в 5'-нетранслируемой области мРНК, кодирующей предшественник  $\beta$ -амилоида [60]. Данная область находится непосредственно перед областью ИЛ-1. На основе данного открытия была разработана гипотеза, согласно которой увеличение уровня ИЛ-1 приводит к усилению IRP-связывания с 5'-нетранслируемой областью и снижению синтеза предшественника  $\beta$ -амилоида.

Существуют данные об индукции внутриклеточного накопления железа в ответ на дефицит тау-протеина и развитии на этом фоне дегенерации дофаминергических нейронов и паркинсонизма с деменцией у мышей [61]. Недостаток тау-протеина приводит к снижению выведения железа ферропортином, задерживая предшественник  $\beta$ -амилоида в эндоплазматическом ретикулуме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет полагать, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Merello M., Bhatia K.P., Obeso J.A. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy // *Lancet Neurol.* 2021. Vol. 20, No. 2. P. 94–95. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: Методические рекомендации // *Consilium Medicum.* 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
3. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Верещагин Е.И., и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. Т. 17, № 4. С. 6–13. DOI: 0.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13
4. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 18, № 4. С. 20–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
5. Vargas-Vargas M., Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19 // *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2020. No. 44. P. 72. DOI: 10.26633/RPSP.2020.72
6. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология.* 2010. № 3. С. 278–283.
7. Гордиенко А.В., Сахин В.Т., Крюков Е.В., и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018. № 3 (63). С. 91–94. DOI: 10.17816/brmma12258
8. Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, No. 10. P. 1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
9. Lee P., Peng H., Gelbart T., Beutler E. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, No. 25. P. 9263–9265. DOI: 10.1073/pnas.0403108101
10. Urrutia P., Aguirre P., Esparza A., et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells // *J. Neurochem.* 2013. Vol. 126, No. 4. P. 541–549. DOI: 10.1111/jnc.12244
11. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiol. Aging.* 2009. Vol. 30, No. 3. P. 337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
12. Killilea D.W., Wong S.L., Cahaya H.S., et al. Iron accumulation during cellular senescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. No. 1019. P. 365–367. DOI: 10.1196/annals.1297.063
13. Xu J., Jia Z., Knutson M.D., Leeuwenburgh C. Impaired iron status in aging research // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13, No. 2. P. 2368–2386. DOI: 10.3390/ijms13022368
14. Ramos P., Santos A., Pinto N.R., et al. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2014. Vol. 28, No. 1. P. 13–17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001
15. House E., Esiri M., Forster G., et al. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study // *Metallomics.* 2012. Vol. 4, No. 1. P. 56–65. DOI: 10.1039/c1mt00139f
16. Bilgic B., Pfefferbaum A., Rohlfing T., et al. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping // *Neuroimage.* 2012. Vol. 59, No. 3. P. 2625–2635. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077
17. Zecca L., Bellei C., Costi P., et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, No. 45. P. 17567–17572. DOI: 10.1073/pnas.0808768105
18. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. Vol. 8, No. 1. P. 57–69. DOI: 10.1038/nrn2038
19. Connor J.R., Menzies S.L., St Martin S.M., Mufson E.J. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains // *J. Neurosci. Res.* 1990. Vol. 27, No. 4. P. 595–611. DOI: 10.1002/jnr.490270421
20. Crichton R., Ward R., eds. *Metal-Based Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies.* 2<sup>nd</sup> ed. Chichester, West Sussex, U.K.: John Wiley & Sons Limited; 2014.
21. Melis J.P., van Steeg H., Luijten M. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. Vol. 18, No. 18. P. 2409–2419. DOI: 10.1089/ars.2012.5036
22. Kwok J.B. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Epigenomics.* 2010. Vol. 2, No. 5. P. 671–682. DOI: 10.2217/epi.10.43
23. Perluigi M., Coccia R., Butterfield D.A. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies // *Antioxid. Redox. Signal.* 2012. Vol. 17, No. 11. P. 1590–1609. DOI: 10.1089/ars.2011.4406
24. Horowitz M.P., Greenamyre J.T. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration // *J. Alzheimers. Dis.* 2010. Vol. 20, No. 2. P. 551–568. DOI: 10.3233/JAD-2010-100354
25. Paris I., Martinez-Alvarado P., Cárdenas S., et al. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus // *Chem. Res. Toxicol.* 2005. Vol. 18, No. 3. P. 415–419. DOI: 10.1021/tx0497144
26. Di Monte D.A., Schipper H.M., Hetts S., Langston J.W. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures // *Glia.* 1995. Vol. 15, No. 2. P. 203–206. DOI: 10.1002/glia.440150213
27. Yamamoto A., Shin R.W., Hasegawa K., et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 82, No. 5. P. 1137–1147. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x
28. Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death // *Apoptosis.* 2007. Vol. 12, No. 5. P. 913–922. DOI: 10.1007/s10495-007-0756-2
29. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell.* 2012. Vol. 149, No. 5. P. 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
30. Wu J.R., Tuo Q.Z., Lei P. Ferroptosis, a Recently Defined Form of Critical Cell Death in Neurological Disorders // *J. Mol. Neurosci.* 2018. Vol. 66, No. 2. P. 197–206. DOI: 10.1007/s12031-018-1155-6
31. Hirsch E.C., Brandel J.P., Galle P., et al. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis // *J. Neurochem.* 1991. Vol. 56, No. 2. P. 446–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08170.x

- 32.** Gröger A., Berg D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2012. Vol. 119, No. 12. P. 1523–1528. DOI: 10.1007/s00702-012-0873-0
- 33.** Korteckaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57, No. 2. P. 176–179. DOI: 10.1002/ana.20369
- 34.** Conde J.R., Streit W.J. Microglia in the aging brain // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006. Vol. 65, No. 3. P. 199–203. DOI: 10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63
- 35.** Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 6 (2). С. 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10
- 36.** Faucheux B.A., Nillesse N., Damier P., et al. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92, No. 21. P. 9603–9607. DOI: 10.1073/pnas.92.21.9603
- 37.** Salazar J., Mena N., Hunot S., et al. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, No. 47. P. 18578–18583. DOI: 10.1073/pnas.0804373105
- 38.** Mastroberardino P.G., Hoffman E.K., Horowitz M.P., et al. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2009. Vol. 34, No. 3. P. 417–431. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.02.009
- 39.** Guerreiro R.J., Bras J.M., Santana I., et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort // *BMC Neurol.* 2006. No. 6, P. 24. DOI: 10.1186/1471-2377-6-24
- 40.** Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, No. 47. P. 44284–44296. DOI: 10.1074/jbc.M105343200
- 41.** Connor J.R., Snyder B.S., Arosio P., et al. A quantitative analysis of iso-ferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains // *J. Neurochem.* 1995. Vol. 65, No. 2. P. 717–724. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020717.x
- 42.** Castellani R.J., Siedlak S.L., Perry G., Smith M.A. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* 2000. Vol. 100, No. 2. P. 111–114. DOI: 10.1007/s004010050001
- 43.** Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., et al. Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 83, No. 2. P. 320–330. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.01118.x
- 44.** Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., et al. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86, No. 5. P. 1142–1148. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01923.x
- 45.** Langston J.W., Forno L.S., Tetrad J., et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 46, No. 4. P. 598–605. DOI: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<598::aid-ana7>3.0.co;2-f
- 46.** Zhang W., Phillips K., Wielgus A.R., et al. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease // *Neurotox. Res.* 2011. Vol. 19, No. 1. P. 63–72. DOI: 10.1007/s12640-009-9140-z
- 47.** Lewis M.M., Du G., Kidacki M., et al. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia // *Neurobiol. Aging*. 2013. Vol. 34, No. 5. P. 1497–1503. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.025
- 48.** Yu X., Du T., Song N., et al. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease // *Neurology*. 2013. Vol. 80, No. 5. P. 492–495. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ebb
- 49.** Olivieri S., Conti A., Iannaccone S., et al. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31, No. 50. P. 18568–18577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3768-11.2011
- 50.** Boll M.C., Sotelo J., Otero E., et al. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 1999. Vol. 265, No. 3. P. 155–158. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00221-9
- 51.** Hochstrasser H., Bauer P., Walter U., et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperochogenicity in Parkinson disease // *Neurology*. 2004. Vol. 63, No. 10. P. 1912–1917. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144276.29988.c3
- 52.** Song N., Wang J., Jiang H., Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 48, No. 2. P. 332–341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.004
- 53.** Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., et al. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 306, No. 1–2. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.035
- 54.** Levenson C.W., Cutler R.G., Ladenheim B., et al. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2004. Vol. 190, No. 2. P. 506–514. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.014
- 55.** Maass F., Michalke B., Willkommen D., et al. Cerebrospinal Fluid Iron-Ferritin Ratio as a Potential Progression Marker for Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1002/mds.28790
- 56.** Roberts B.R., Ryan T.M., Bush A.I., et al. The role of metallobiology and amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2012. No. 120, Suppl. 1. P. 149–166. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x
- 57.** Sayre L.M., Perry G., Harris P.L., et al. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74, No. 1. P. 270–279. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740270.x
- 58.** Perry G., Nunomura A., Hirai K., et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? // *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 33, No. 11. P. 1475–1479. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01113-9
- 59.** Altamura S., Muckenthaler M.U. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis // *J. Alzheimers. Dis.* 2009. Vol. 16, No. 4. P. 879–895. DOI: 10.3233/JAD-2009-1010
- 60.** Guillemot J., Canuel M., Essalmani R., et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, No. 6. P. 2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297

61. Rogers J.T., Randall J.D., Cahill C.M., et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, No. 47. P. 45518–45528. DOI: 10.1074/jbc.M207435200

## REFERENCES

1. Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. *Lancet Neurol.* 2021;20(2):94–95. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7

2. Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

3. Orlov YuP, Dolgikh VT, Vereschagin EI, et al. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2020;17(4):6–13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13

4. Polushin YuS, Shlyk IV, Gavrilova EG, et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2021;18(4):20–28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

5. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:72. DOI: 10.26633/RPSP.2020.72

6. Tsvetaeva NV, Levina AA, Mamukova UI. The basis of regulation of iron metabolism. *Clinical oncohematology.* 2010;3:278–283. (In Russ.)

7. Gordienko AV, Sakhin VT, Kryukov EV, et al. The importance of iron metabolism, hepcidine and soluble transferrin receptor in pathogenesis of anemia in patients with solid tumors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;3(63):91–94. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma12258

8. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6

9. Lee P, Peng H, Gelbart T, Beutler E. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(25):9263–9265. DOI: 10.1073/pnas.0403108101

10. Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem.* 2013;126(4):541–549. DOI: 10.1111/jnc.12244

11. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2009;30(3):337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015

12. Killilea DW, Wong SL, Cahaya HS, et al. Iron accumulation during cellular senescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019:365–367. DOI: 10.1196/annals.1297.063

13. Xu J, Jia Z, Knutson MD, Leeuwenburgh C. Impaired iron status in aging research. *Int J Mol Sci.* 2012;13(2):2368–2386. DOI: 10.3390/ijms13022368

14. Ramos P, Santos A, Pinto NR, et al. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):13–17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001

15. House E, Esiri M, Forster G, et al. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study. *Metallomics.* 2012;4(1):56–65. DOI: 10.1039/c1mt00139f

62. Lei P., Ayton S., Finkelstein D.I., et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18, No. 2. P. 291–295. DOI: 10.1038/nm.2613

16. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, et al. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage.* 2012;59(3):2625–2635. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077

17. Zecca L, Bellei C, Costi P, et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(45):17567–17572. DOI: 10.1073/pnas.0808768105

18. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(1):57–69. DOI: 10.1038/nrn2038

19. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res.* 1990;27(4):595–611. DOI: 10.1002/jnr.490270421

20. Crichton R, Ward R, eds. *Metal-Based Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies.* 2<sup>nd</sup> ed. Chichester, West Sussex, U.K.: John Wiley & Sons Limited; 2014.

21. Melis JP, van Steeg H, Luijten M. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(18):2409–2419. DOI: 10.1089/ars.2012.5036

22. Kwok JB. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Epigenomics.* 2010;2(5):671–682. DOI: 10.2217/epi.10.43

23. Perluigi M, Coccia R, Butterfield DA. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(11):1590–1609. DOI: 10.1089/ars.2011.4406

24. Horowitz MP, Greenamyre JT. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):551–568. DOI: 10.3233/JAD-2010-100354

25. Paris I, Martinez-Alvarado P, Cárdenas S, et al. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(3):415–419. DOI: 10.1021/tx0497144

26. Di Monte DA, Schipper HM, Hetts S, Langston JW. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures. *Glia.* 1995;15(2):203–206. DOI: 10.1002/glia.440150213

27. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2002;82(5):1137–1147. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x

28. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007;12(5):913–922. DOI: 10.1007/s10495-007-0756-2

29. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042

30. Wu JR, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a Recent Defined Form of Critical Cell Death in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci.* 2018;66(2):197–206. DOI: 10.1007/s12031-018-1155-6

31. Hirsch EC, Brandel JP, Galle P, et al. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis. *J Neurochem*. 1991;56(2):446–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08170.x
32. Gröger A, Berg D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(12):1523–1528. DOI: 10.1007/s00702-012-0873-0
33. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*. 2005;57(2):176–179. DOI: 10.1002/ana.20369
34. Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(3):199–203. DOI: 10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63
35. Litvinenko IV, Krasakov IV, Bisaga GN, et al. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;117(6–2):3–10. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10
36. Faucheux BA, Nillesse N, Damier P, et al. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9603–9607. DOI: 10.1073/pnas.92.21.9603
37. Salazar J, Mena N, Hunot S, et al. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18578–18583. DOI: 10.1073/pnas.0804373105
38. Mastroberardino PG, Hoffman EK, Horowitz MP, et al. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2009;34(3):417–431. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.02.009
39. Guerreiro RJ, Bras JM, Santana I, et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. *BMC Neurol*. 2006;6:24. DOI: 10.1186/1471-2377-6-24
40. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem*. 2001;276(47):44284–44296. DOI: 10.1074/jbc.M105343200
41. Connor JR, Snyder BS, Arosio P, et al. A quantitative analysis of iso-ferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains. *J Neurochem*. 1995;65(2):717–724. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020717.x
42. Castellani RJ, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2000;100(2):111–114. DOI: 10.1007/s004010050001
43. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, et al. Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002;83(2):320–330. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.01118.x
44. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, et al. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2003;86(5):1142–1148. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01923.x
45. Langston JW, Forno LS, Tetud J, et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*. 1999;46(4):598–605. DOI: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<598::aid-ana7>3.0.co;2-f
46. Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, et al. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res*. 2011;19(1):63–72. DOI: 10.1007/s12640-009-9140-z
47. Lewis MM, Du G, Kidacki M, et al. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia. *Neurobiol Aging*. 2013;34(5):1497–1503. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.025
48. Yu X, Du T, Song N, et al. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(5):492–495. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ebb
49. Olivieri S, Conti A, Iannaccone S, et al. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention. *J Neurosci*. 2011;31(50):18568–18577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3768-11.2011
50. Boll MC, Sotelo J, Otero E, et al. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999;265(3):155–158. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00221-9
51. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63(10):1912–1917. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144276.29988.c3
52. Song N, Wang J, Jiang H, Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(2):332–341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.004
53. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci*. 2011;306(1–2):98–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.035
54. Levenson CW, Cutler RG, Ladenheim B, et al. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004;190(2):506–514. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.014
55. Maass F, Michalke B, Willkommen D, et al. Cerebrospinal Fluid Iron-Ferritin Ratio as a Potential Progression Marker for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1002/mds.28790
56. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, et al. The role of metallobiology and amyloid- $\beta$  peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2012;120(Suppl 1):149–166. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x
57. Sayre LM, Perry G, Harris PL, et al. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem*. 2000;74(1):270–279. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740270.x
58. Perry G, Nunomura A, Hirai K, et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med*. 2002;33(11):1475–1479. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01113-9
59. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):879–895. DOI: 10.3233/JAD-2009-1010
60. Guillemot J, Canuel M, Essalmani R, et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology*. 2013;57(6):2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297
61. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem*. 2002;277(47):45518–45528. DOI: 10.1074/jbc.M207435200
62. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 2012;18(2):291–295. DOI: 10.1038/nm.2613

## ОБ АВТОРАХ

**\*Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Игорь Вячеславович Красаков**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>; eLibrary SPIN: 9891-8300; Web of Science Researcher ID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Igor V. Krasakov**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>; eLibrary SPIN: 9891-8300; Web of Science Researcher ID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

# Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний

© И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, В.Ю. Лобзин<sup>1, 2, 3</sup>, В.А. Пушкарев<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.М. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития большинства нейродегенеративных заболеваний. В международных публикациях последних лет описываются различные гипотезы их развития. В качестве одной из них рассматривают инфекционную, предполагая, что инфекционный агент может запускать каскад патологических процессов, приводящих к манифестации различных нейродегенеративных заболеваний. На сегодняшний день прямая связь между инфекционной инвазией и развитием нейродегенеративных заболеваний не доказана полностью, однако данные литературы подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты и пр.) могут индуцировать процесс нейронального воспаления с последующей нейродегенерацией. В результате проведенных исследований изучены и доказаны различные пути проникновения инфекционных агентов в центральную нервную систему. В случае уже изученных нейроинфекций воспалительные и альтеративные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы, что может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса. В то же время в случае ряда заболеваний возможна первостепенная роль конкретных (специфичных) инфекционных агентов. Было показано, что неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции также могут возникать как в результате прямого цитопатического действия возбудителя, так и вследствие активации процессов нейровоспаления. Безусловно, данная гипотеза развития нейродегенеративной патологии требует всестороннего анализа и последующего подтверждения, однако изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации уже открывает широкие перспективы для поиска возможных путей патогенетической терапии рассматриваемых заболеваний (библ.: 42 ист.).

**Ключевые слова:** инфекционные агенты; механизмы инвазии; микроглия; нейровоспаление; нейродегенеративные заболевания; нейротропные возбудители; протеинопатии.

## Как цитировать:

Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

# The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases

© Igor V. Litvinenko<sup>1</sup>, Vladimir Yu. Lobzin<sup>1, 2, 3</sup>, Vladimir A. Pushkarev<sup>1</sup><sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Actually, there is no consensus about the causes of the development in most neurodegenerative diseases. Recent international publications describe various hypotheses of the genesis of such diseases. Infectious is considered as one of them, assuming an infectious agent can trigger a cascade of pathological processes that eventually lead to the manifestation of various neurodegenerative diseases. The direct relationship between infectious invasion and the development of neurodegenerative diseases is not fully proved yet, but these publications confirm the hypothesis that a variety of pathogens (viruses, bacteria, intracellular parasites etc.) can induce the process of neuronal inflammation with subsequent neurodegeneration. As a result of the scientific research, various ways of penetration of infectious agents into the central nervous system have been studied and proven. In the case of neuroinfections already studied, inflammatory and alterative changes in nervous tissue occur with the direct participation of neuroglia and cells of the immune system, which may be part of the universal trigger mechanism of the neurodegenerative process. At the same time, in the case of a number of diseases, the primary role of specific infectious agents is possible. It has been shown that neurological complications of a novel coronavirus infection can also occur as a result of both direct cytopathic action of the pathogen or activation of neuroinflammation processes. Of course, this hypothesis of neurodegenerative pathology requires a comprehensive analysis and subsequent confirmation, however, the investigation of molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration already opens up broad prospects for finding possible pathogenetic therapy of these diseases (bibliography: 42 refs).

**Keywords:** infectious agents; mechanisms of invasion; microglia; neurodegenerative diseases; neuroinflammation; neurotropic pathogens; proteinopathy.

**To cite this article:**

Litvinenko IV, Lobzin VYu, Pushkarev VA. The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания — наиболее часто встречающаяся в неврологической практике группа прогрессирующих патологических состояний с неустановленной этиологией. До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития таких болезней, как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС). Публикации последних лет описывают различные гипотезы их развития. В качестве одной из них рассматривают инфекционную, предполагая, что инфекционный агент (чаще — вирус) может индуцировать процесс нейронального воспаления с последующей нейродегенерацией [1, 2].

Впервые гипотеза о том, что инфекционный процесс может лежать в основе развития БА, упоминалась еще в работе А. Альцгеймера в 1907 г. [3]. За прошедшие более чем сто лет в качестве конкретных этиологических факторов изучались различные возбудители, однако в последнее время приводится все больше сведений о полиэтиологичности данного процесса.

На сегодняшний день прямая связь между инфекционной инвазией и развитием нейродегенеративных заболеваний не доказана полностью, однако данные литературы подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители могут запускать каскад патологических процессов, приводящих к нейродегенерации.

### Общие механизмы инвазии и развития нейровоспаления

Существует несколько основных путей проникновения возбудителей в центральную нервную систему (ЦНС).

В первом случае речь идет о различных механизмах проникновения вирусов и бактерий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — либо по механизму «троянского коня» (что типично, к примеру, для лентивирусов), либо через поврежденные эндотелиальные клетки (как, например, коронавирус SARS-CoV-2), либо путем свободного проникновения через ГЭБ (спирохеты). Преодоление инфекционным агентом ГЭБ, вызывая реакцию глиальных клеток, приводит к активации микроглии и астроцитов, синтезу провоспалительных цитокинов, фагоцитозу синапсов, повреждению нервных клеток. В таком случае становятся понятными причины развития воспалительного процесса, который отнюдь не является асептическим [4].

Второй описанный механизм представляет собой инвазию инфекционного агента через периферические нервы по механизму ретроградного аксонального транспорта [5]. Подобное явление описано для вирусов гриппа и герпетической группы, коронавирусов, некоторого рода спирохет.

Развивающееся в ответ на проникновение возбудителя нейровоспаление, не сопровождаясь (как правило) видимыми клиническими проявлениями, характеризуется накоплением и активацией (через клеточные

и молекулярные иммунные факторы) астроцитов и микроглии, которые, в свою очередь, являются резидентными иммунными клетками ЦНС и играют важную роль в регуляции гомеостаза мозга на протяжении всей жизни. Возбудитель, активируя глиальные клетки, провоцирует высвобождение медиаторов воспаления — интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) и др. В этих условиях активированные микроглиоциты становятся основным источником реактивных форм кислорода и азота, а также возбуждающего нейромедиатора глутамата.

Транссинаптическая инвазия инфекционных агентов (среди которых чаще рассматриваются вирусы) через *n. vagus* и *n. olfactorius* в ЦНС сопровождается гиперпродукцией медиаторов воспаления и последующим образованием депозитов  $\alpha$ -синуклеина. В экспериментальных исследованиях показано, что после ваготомии распространение синуклеинопатии может частично уменьшаться, а риск развития БП у лиц, перенесших ваготомию в течение 20-летнего периода наблюдения, ниже почти в 2 раза [6, 7].

На сегодняшний день хорошо изучены нейротоксические свойства  $\beta$ -амилоидного белка (А $\beta$ ) при БА, но в то же время существует немало доказательств того, что он проявляет защитные свойства в отношении различных инфекционных агентов [8]. Существует предположение, что  $\beta$ -амилоид является защитным белком, а его гиперпродукция отражает процесс борьбы с церебральным инфекционным агентом. Исследования последних лет позволяют рассматривать А $\beta$  как белок с физиологическими иммунными свойствами, обладающий противомикробной активностью [9–11]. В таком случае данные свойства  $\beta$ -амилоида указывают на возможность инфекционной этиологии БА и позволяют рассматривать формирование амилоидных бляшек (депозитов А $\beta$ ) как естественный иммунный ответ на поступающий извне инфекционный агент.

### Бактериальные возбудители

Среди бактериальных возбудителей, которые гипотетически могут индуцировать нейродегенеративные заболевания, наиболее часто рассматривают различные спирохеты (трепонемы, боррелии). Подтверждением этому служит обнаружение спирохет в ликворе и головном мозге умерших с гистологически подтвержденной БА [12]. Являясь грамотрицательными палочками, спирохеты отличаются от других бактерий способностью проникать через ГЭБ и приводить к латентным, персистирующим инфекциям (таким, как нейросифилис, например). Кроме того, они могут распространяться посредством гематогенной или лимфогенной диссеминации, а также ретроградным трансаксональным током (в том числе через обонятельный тракт и тройничный нерв). Боррелии могут запускать нейродегенерацию путем индукции нейронального воспаления по особому механизму: в ответ на персистенцию спирохет в головном мозге

запускается процесс гиперфосфорилирования тау-белка с образованием нейрофибриллярных клубков, которые являются иммунореактивными [13].

В современных работах указываются и другие микроорганизмы, способные вызывать и быть факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний. Среди них указывался, например, паразит *Toxoplasma gondii*, которым (по современным оценкам) инфицировано около трети населения планеты. В течение длительного времени проявлялся интерес к изучению возможной роли этого паразита в развитии неврологических и психических расстройств, в том числе и БА. По данным T. Nayeri et al. (2021), *T. gondii* может играть определенную роль в прогрессировании БА, используя такие механизмы, как индукция иммунных реакций с развитием нейровоспаления, изменение уровней нейротрансмиттеров и активация специфических ферментов [14].

В исследованиях последних лет было показано, что в головном мозге умерших с БА обнаруживается *Porphyromonas gingivalis* — ключевой возбудитель хронического периодонтита, который продуцирует токсичные протеазы (гингипаины). Указанные субстанции были обнаружены в большом количестве в головном мозге умерших с БА, а их уровень коррелировал с содержанием тау-протеина. В экспериментальных моделях на мышах было показано, что оральное инфицирование приводило к колонизации (накоплению) бактерий в головном мозге, а также увеличению синтеза амилоидного белка Аβ-42 — основного компонента амилоидных бляшек. Инфицирование мышей (без патологической изоформы апополипротеина Е) *P. gingivalis* приводило к проникновению возбудителя в головной мозг и активации пути комплемента [15]. Более того, оказалось, что гингипаины проявляют и нейротоксические свойства (*in vitro* и *in vivo*), оказывая пагубное воздействие на тау-белок, необходимый для нормального нейронального функционирования.

## Вирусные агенты

Вирусы могут вызывать повреждение нервной ткани двумя путями: либо непосредственно через цитолиз, либо через индукцию воспалительных процессов. Нейротропные вирусы (например, вирусы герпетической группы, арбовирусы, вирус гриппа, ротавирусы) обладают способностью избегать немедленного иммунного ответа, благодаря чему проникают в ЦНС незаметно и практически беспрепятственно [16]. Недостаточная для эрадикации возбудителя иммунореактивность предопределяет его хроническую персистенцию в ткани головного мозга. Формирование в этом случае системного и/или местного воспалительного процесса создает предпосылки для проникновения возбудителя в ЦНС — либо через ГЭБ, либо через периневрий периферических нервов.

Вирусные белки и нуклеиновые кислоты распознаются семейством поверхностных хост-белков, так называемых толл-подобных рецепторов. Такие рецепторы широко

представлены на антигенпрезентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги и микроглия. Кроме того, они могут экспрессироваться на эндотелиоцитах церебральных артерий, астроцитах, олигодендроцитах и собственно нейронах. Активация данных рецепторов запускает синтез противовирусных медиаторов, таких как интерфероны, провоспалительные цитокины и хемокины [17].

Вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1), внедряясь в слизистую оболочку полости рта или носа, способен проникать в тригеминальный узел или обонятельную луковицу, где может длительно персистировать, а при определенных условиях — активироваться и быстро проникать в ЦНС. Важно отметить, что ВПГ-1 может подавлять индукцию нейронального апоптоза в обонятельном нейроэпителии и гассеровом узле. Известно, что периодическая реактивация с аксональным перемещением вновь реплицированных вирусов сопровождается клинической манифестацией в виде везикулярной сыпи или изъязвлений. Однако с некоторых пор доказана возможность движения вируса и в другую сторону (о чем ранее известно не было), в результате чего он распространяется в ЦНС, где может вызывать продуктивную инфекцию, которая обычно протекает легко, а может быть и вовсе латентной [18]. В частности, новые вирионы могут поражать лимбическую систему, в том числе гиппокамп, таламус и амигдалу. Действительно, при герпетическом энцефалите основной зоной поражения является именно лимбическая система, что, вероятно, вызвано инвазией ВПГ-1 через обонятельную луковицу из обонятельного эпителия [19].

Возможная патофизиологическая связь между ВПГ-1 и амилоидогенезом показана в экспериментальных исследованиях. Дело в том, что Аβ имеет в определенной степени схожую последовательность с гликопротеином В вируса герпеса. В исследовании W.A. Eimer (2018) установлено, что олигомеры Аβ ингибируют репликацию ВПГ-1 *in vitro*, а у трансгенных мышей предотвращают развитие острого вирусного энцефалита [20]. Существует предположение, что вирусный белок действует как матрица для транскрипции амилоидного белка. В исследованиях M.A. Wozniak et al. (2007) показано отложение Аβ в мозге мышей, инфицированных ВПГ-1, в материале амилоидных бляшек которых при этом обнаруживались высокие титры ВПГ-1 [21]. Помимо этого, ВПГ-1 способствует индукции нейрональной эксайтотоксичности и активации внутриклеточного кальциевого сигналинга, что потенцирует и внутриклеточное накопление Аβ, и гиперфосфорилирование тау-протеина [22, 23]. И хотя механизмы амилоидогенеза при герпесной инфекции до конца не известны, предполагается, что ВПГ-1 способен вызывать аккумуляцию амилоидного белка.

Известно, что периневральное проникновение в ЦНС вируса гриппа может способствовать активации микроглии, гиперфосфорилированию и агрегации α-синуклеина, что приводит к дофаминергической нейрональной

дегенерации черной субстанции через 2 мес после разрешения инфекции [24].

Важное место в изучении роли инфекций как этиологического фактора БП занимает гипотеза «двойного удара», впервые предложенная С.Н. Hawkes et al. (2007). Согласно одному из положений, на инициальных стадиях заболевания в патологический процесс с отложением телец Леви вовлекаются обонятельная луковица и преганглионарные парасимпатические волокна блуждающего нерва [25]. Другое положение этой гипотезы усматривает важную роль дисбиоза кишечника в развитии нейродегенеративных заболеваний [26]. Например, известно, что у детей с норовирусной инфекцией наличие  $\alpha$ -синуклеина в стенке кишечника сохранялось более полугода после острой фазы заболевания, а его уровень коррелировал со степенью инфильтрации слизистой [27]. В то же время для развития БП большее значение может иметь нарушение процессов удаления избытка агрегатов патологических форм  $\alpha$ -синуклеина. Таким образом, в патогенезе указанного заболевания сомнительно выделение ведущей роли какого-либо из специфических причинных агентов.

Серологические исследования подтверждают значение энтеровирусов и вирусов герпетической группы в манифестации БАС, при котором наблюдается фатальное повреждение мотонейронов. В качестве этиологического фактора БП в прошлом веке длительно рассматривался флавивирус (возбудитель японского энцефалита), а позднее — вирус гриппа. Вирусы герпетической группы также ассоциированы с развитием РС [28].

## Влияние новой коронавирусной инфекции на ЦНС

Как уже известно, «входными воротами» в тканях для возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19) являются ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), сериновая протеаза TMPRSS2, а также индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN) CD147 [29–33]. Стоит отметить, что эти молекулы в физиологических условиях также представлены и в ЦНС [34, 35]. В головном мозге АПФ2 экспрессируется глией, нейронами и эндотелиоцитами кровеносных сосудов, что делает мозг более уязвимым для COVID-19 [36].

По аналогии с вышеописанными вирусными инфекционными агентами (в частности, ВПГ-1) и другими коронавирусами нейроинвазия SARS-CoV-2 достигается несколькими путями: это может происходить ретроградно по нервам (например, обонятельному или блуждающему), трансинаптически через инфицированные нейроны, трансэндотелиально (через поврежденный эндотелий церебральных сосудов) или посредством миграции лейкоцитов через ГЭБ [37–39]. Также доступу вируса в мозг может способствовать глимфатическая система мозга, в которой глиальные клетки играют важную роль в коммуникации между кровью и нервной системой [40].

В экспериментальных моделях на трансгенных мышах было показано, что SARS-CoV-2 проникал в головной мозг через эпителий носовой полости, распространяясь далее

по ткани мозга: на начальной стадии процесса вирус обнаруживался в грушевидной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе (т. е. областях, которые так или иначе связаны с обонятельной системой); в дальнейшем поражались черная субстанция среднего мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок. Данный процесс вызывал развитие выраженных неврологических нарушений (нередко приводящих к смерти животных), которые в первые сутки ассоциировались с интенсивной гибелью нейронов, но при этом не сопровождалось развитием выраженного нейровоспаления, явлениями астроглиоза и активацией микроглии. Однако в дальнейшем регистрировалась гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга, что зачастую становилось причиной летальности [41].

Таким образом, было показано, что неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции также могут возникать в результате как прямого цитопатического действия возбудителя, так и активации нейровоспаления (в результате «цитокинового шторма»), сопровождающегося нарушением целостности ГЭБ, которое в большой степени способствует как проникновению вируса в ЦНС, так и поддержанию нейровоспалительных реакций [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае уже изученных нейроинфекций воспалительные и альтеративные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы, что может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса.

Представляется логичным, что хроническая персистирующая инфекция в ЦНС может запускать каскад патологических процессов, приводящих в итоге к манифестации различных нейродегенеративных заболеваний.

Безусловно, данная гипотеза развития нейродегенеративной патологии требует всестороннего анализа и последующего подтверждения, однако изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации уже открывает широкие перспективы для поиска возможных путей патогенетической терапии рассматриваемых заболеваний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berth S.H. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration // *Front. Biosci.* 2009. Vol. 14, No. 1. P. 5239–5259. DOI: 10.2741/3595
2. Wouk J., Rechenchoski D.Z., Rodrigues B.C.D., et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders // *Arch. Virol.* 2021. No. 166. P. 733–753. DOI: 10.1007/s00705-021-04959-6
3. Alzheimer A., Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N., et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, «Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde» // *Clin. Anat.* 1995. No. 8. P. 429–431. DOI: 10.1002/ca.980080612
4. Liddel S., Guttenplan K., Clarke L., et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia // *Nature.* 2017. No. 541. P. 481–487. DOI: 10.1038/nature21029
5. Richards A., Berth S.H., Brady S., et al. Engagement of Neurotropic Viruses in Fast Axonal Transport: Mechanisms, Potential Role of Host Kinases and Implications for Neuronal Dysfunction // *Front. Cell Neurosci.* 2021. No. 15. P. 684762. DOI: 10.3389/fncel.2021.684762
6. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice // *Sci. Rep.* 2012. Vol. 2, No. 1. P. 898. DOI: 10.1038/srep00898
7. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W., et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2015. No. 78. P. 522–529. DOI: 10.1002/ana.24448
8. Gosztyla M.L., Brothers H.M., Robinson S.R. Alzheimer's amyloid- $\beta$  is an antimicrobial peptide: a review of the evidence // *J. Alzheimers Dis.* 2018. No. 62. P. 1495–1506. DOI: 10.3233/jad-171133
9. Bourgade K., Garneau H., Giroux G., et al.  $\beta$ -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1 // *Biogerontology.* 2014. Vol. 16, No. 1. P. 85–98. DOI: 10.1007/s10522-014-9538-8
10. Bourgade K., Le Page A., Bock C., et al. Protective effect of amyloid- $\beta$  peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 50, No. 4. P. 1227–1241. DOI: 10.3233/jad-150652
11. Kumar D.K.V., Choi S.H., Washicosky K.J., et al. Amyloid- $\beta$  peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease // *Sci. Transl. Med.* 2016. Vol. 8, No. 340. P. 340ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1059
12. Vigasova D., Nemerout M., Liskova B., et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease // *Microb. Cell Fact.* 2021. Vol. 20, No. 1. P. 25. DOI: 10.1186/s12934-021-01520-7
13. Miklossy J., Kis A., Radenovic A., et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes* // *Neurobiol. Aging.* 2006. No. 27. P. 228–236. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.018
14. Nayeri T., Sarvi S., Sharif M., et al. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease // *Heliyon.* 2021. Vol. 7, No. 6. P. e07151. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151
15. Poole S., Singhrao S.K., Chukkappalli S., et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE<sup>-/-</sup> mice brains // *J. Alzheimers Dis.* 2015. No. 43. P. 67–80. DOI: 10.3233/jad-140315
16. Wang T., Town T., Alexopoulou L., et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10, No. 12. P. 1366–1373. DOI: 10.1038/nm1140
17. Bsibsi M., Ravid R., Gveric D., et al. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002. Vol. 61, No. 11. P. 1013–1021. DOI: 10.1093/jnen/61.11.1013
18. Lewandowski G., Zimmerman M.N., Denk L.L., et al. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice // *Arch. Virol.* 2002. No. 147. P. 167–179. DOI: 10.1007/s705-002-8309-9
19. Mori I., Goshima F., Ito H., et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus // *Virology.* 2005. No. 334. P. 51–58. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023
20. Eimer W.A., Kumar D.K., Shanmugam N.K., et al. Alzheimer's Disease-Associated  $\beta$ -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection // *Neuron.* 2018. Vol. 99, No. 1. P. 56–63. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
21. Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., et al. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation and secretase upregulation // *Neurosci. Lett.* 2007. No. 429. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.077
22. Zambrano A., Solis L., Salvadores N., et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 // *J. Alzheimers Dis.* 2008. No. 14. P. 259–269. DOI: 10.3233/jad-2008-14301
23. Piacentini R., Civitelli L., Ripoli C., et al. HSV-1 promotes Ca<sup>2+</sup>-mediated APP phosphorylation and A $\beta$  accumulation in rat cortical neurons // *Neurobiol. Aging.* 2011. No. 32. P. 2323.e13–2323.e26. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009
24. Jang H., Boltz D., Sturm-Ramirez K., et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. No. 106. P. 14063–14068. DOI: 10.1073/pnas.0900096106
25. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007. Vol. 33, No. 6. P. 599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
26. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12, № 4. С. 23–29. DOI: 10.1134/s036211971908005x
27. Labrie V., Brundin P. Alpha-Synuclein to the Rescue: Immune Cell Recruitment by Alpha-Synuclein during Gastrointestinal Infection // *J. Innate. Immun.* 2017. Vol. 9, No. 5. P. 437–440. DOI: 10.1159/000479653
28. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., et al. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases // *Front. Cell Neurosci.* 2021. No. 15. P. 691136. DOI: 10.3389/fncel.2021.691136
29. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models // *Neurochem. Res.* 2019. Vol. 44, No. 6. P. 1323–1329. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4
30. Lan J., Ge J., Yu J., et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature.* 2020. Vol. 581, No. 7807. P. 215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
31. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein // *J. Virol.* 2014. Vol. 88, No. 2. P. 1293–1307. DOI: 10.1128/jvi.02202-13

32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, No. 2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Chen Z., Mi L., Xu J., et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191, No. 5. P. 755–760. DOI: 10.1086/427811
34. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 7. P. 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
35. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., et al. Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread // *J. Virol.* 2010. Vol. 84, No. 21. P. 11030–11044. DOI: 10.1128/jvi.02688-09
36. Finsterer J., Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 11. P. 2316–2318. DOI: 10.1002/jmv.26000
37. Kumar A., Pareek V., Prasoon P., et al. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms

- in COVID-19 patients // *J. Neurosci. Res.* 2020. Vol. 98, No. 12. P. 2376–2383. DOI: 10.1002/jnr.24717
38. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports // *J. Neuroinflamm.* 2020. No. 17. P. 231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0
39. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
40. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future // *Annu. Rev. Pathol.* 2018. Vol. 13, No. 1. P. 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
41. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, No. 15. P. 7264–7275. DOI: 10.1128/jvi.00737-08
42. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // *Практическая пульмонология*. 2020. № 1. С. 78–81.

## REFERENCES

1. Berth SH. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;14(1):5239–5259. DOI: 10.2741/3595
2. Wouk J, Rechenchoski DZ, Rodrigues BCD, et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol.* 2021;166:733–753. DOI: 10.1007/s00705-021-04959-6
3. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat.* 1995;8:429–431. DOI: 10.1002/ca.980080612
4. Liddel S, Guttenplan K, Clarke L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541:481–487. DOI: 10.1038/nature21029
5. Richards A, Berth SH, Brady S, et al. Engagement of Neurotropic Viruses in Fast Axonal Transport: Mechanisms, Potential Role of Host Kinases and Implications for Neuronal Dysfunction. *Front Cell Neurosci.* 2021;15: 684762. DOI: 10.3389/fncel. 2021.684762
6. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep.* 2012;2(1):898. DOI: 10.1038/srep00898
7. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015;78: 522–529. DOI: 10.1002/ana.24448
8. Gosztyla ML, Brothers HM, Robinson SR. Alzheimer's amyloid- $\beta$  is an antimicrobial peptide: a review of the evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1495–1506. DOI: 10.3233/jad-171133
9. Bourgade K, Garneau H, Giroux G, et al.  $\beta$ -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology.* 2014;16(1):85–98. DOI: 10.1007/s10522-014-9538-8
10. Bourgade K, Le Page A, Bocti C, et al. Protective effect of amyloid- $\beta$  peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(4):1227–1241. DOI: 10.3233/jad-150652
11. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, et al. Amyloid- $\beta$  peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(340):340ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1059
12. Vigasova D, Nemergut M, Liskova B, et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):25. DOI: 10.1186/s12934-021-01520-7
13. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes*. *Neurobiol Aging.* 2006;27:228–236. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.018
14. Nayeri T, Sarvi S, Sharif M, et al. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease. *Heliyon.* 2021;7(6):e07151. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2021.e07151
15. Poole S, Singhrao SK, Chukkappalli S, et al. Active Invasion of *Porphyromonas gingivalis* and Infection-Induced Complement Activation in ApoE-/- mice Brains. *J Alzheimers Dis.* 2015;43:67–80. DOI: 10.3233/jad-140315
16. Wang T, Town T, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med.* 2004;10(12):1366–1373. DOI: 10.1038/nm1140
17. Bsibsi M, Ravid R, Gveric D, et al. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):1013–1021. DOI: 10.1093/jnen/61.11.1013
18. Lewandowski G, Zimmerman MN, Denk LL, et al. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice. *Arch Virol.* 2002;147:167–179. DOI: 10.1007/s705-002-8309-9
19. Mori I, Goshima F, Ito H, et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005;334:51–58. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023
20. Eimer WA, Kumar DK, Shanmugam NK, et al. Alzheimer's Disease-Associated  $\beta$ -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron.* 2018;99(1):56–63. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
21. Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, et al. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation

- and secretase upregulation. *Neurosci Lett.* 2007;429:95–100. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.077
22. Zambrano A, Solis L, Salvadores N, et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2008;14:259–269. DOI: 10.3233/jad-2008-14301
23. Piacentini R, Civitelli L, Ripoli C, et al. HSV-1 promotes Ca<sup>2+</sup>-mediated APP phosphorylation and A $\beta$  accumulation in rat cortical neurons. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2323.e13–2323.e26. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009
24. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:14063–14068. DOI: 10.1073/pnas.0900096106
25. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
26. Krasakov IV, Litvinenko IV, Rodionov GG, et al. Evaluation of gut microbiota in parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Ann Clin Exp Neur.* 2018;12(4):23–29. (In Russ.) DOI: 10.1134/s036211971908005x
27. Labrie V, Brundin P. Alpha-Synuclein to the Rescue: Immune Cell Recruitment by Alpha-Synuclein during Gastrointestinal Infection. *J Innate Immun.* 2017;9(5):437–440. DOI: 10.1159/000479653
28. Lotz SK, Blackhurst BM, Reagin, KL, et al. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2021;15: 691136. DOI: 10.3389/fncel.2021.691136
29. Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochem Res.* 2019; 44(6):1323–1329. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4
30. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581(7807):215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
31. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2): 1293–1307. DOI: 10.1128/jvi.02202-13
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
33. Chen Z, Mi L, Xu J, et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191(5):755–760. DOI: 10.1086/427811
34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
35. Bender SJ, Phillips JM, Scott EP, et al. Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread. *J Virol.* 2010;84(21):11030–11044. DOI: https://doi.org/10.1128/jvi.02688-09
36. Finsterer J, Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2316–2318. DOI: 10.1002/jmv.26000
37. Kumar A, Pareek V, Prasoon P, et al. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J Neurosci Res.* 2020;98(12):2376–2383. DOI: 10.1002/jnr.24717
38. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflamm.* 2020;(17):231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0
39. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
40. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Ann Rev Pathol.* 2018;13(1): 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
41. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264–7275. DOI: 10.1128/jvi.00737-08
42. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19). *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020;1:78–81. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Владимир Юрьевич Лобзин**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; eLibrary SPIN: 7779-3569; Web of Science Researcher ID: I-4819-2016; Scopus Author ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

**Владимир Александрович Пушкарев**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; eLibrary SPIN: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Vladimir Y. Lobzin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; eLibrary SPIN: 7779-3569; Web of Science Researcher ID: I-4819-2016; Scopus Author ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

**Vladimir A. Pushkarev**, M.D.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; eLibrary SPIN: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83617>

## Частота и патофизиологическое обоснование развития неврологических симптомов при COVID-19

© Н.В. Цыган, А.В. Рябцев, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко

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

Центральная нервная система оказалась достаточно уязвимой для SARS-CoV-2, что отражается в разнообразии путей поражения, высокой частоте встречаемости и полиморфности неврологических симптомов при COVID-19. К симптомам COVID-19, возможно связанным с поражением центральной нервной системы, относятся гипертермия, повышенная утомляемость, цефалгия, головокружение, дисфония, дисфагия, гипосмия и anosmia, гипогевзия и агевзия, нарушение сознания. Нарушения обонятельной и вкусовой чувствительности являются самыми распространенными симптомами повреждения нервной системы (98 и 70 %, соответственно), которые наиболее вероятно являются следствием поражения рецепторного аппарата. Развитие дисфонии и дисфагии предположительно имеет нейродегенеративные механизмы или может быть связано с преимущественно демиелинизирующим поражением черепных нервов каудальной группы. Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с COVID-19 включают диффузные гипоксические и очаговые ишемические повреждения разной величины вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий); микроангиопатию; васкулит; диапедезные и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов и (реже) внутримозговых гематом. Острое нарушение мозгового кровообращения отягчает течение COVID-19 и может ухудшать клинический исход с учетом механизмов поражения центральной нервной системы при высококонтагиозных коронавирусных инфекциях (SARS-CoV, MERS, SARS-CoV-2), среди которых особенно выделяют эмболию, гипоксию, нейродегенерацию, системный воспалительный ответ и иммуноопосредованное поражение нервной ткани. Достаточно редким осложнением коронавирусной инфекции, однако требующим особого внимания из-за тяжести неврологических нарушений, является острый миелит. По результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показаны высокая частота и полиморфность симптомов поражения центральной нервной системы, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19, что учитывается при обследовании и лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (1 рис., библиография: 61 ист.).

**Ключевые слова:** гипоксия; неврологические симптомы; нейродегенерация; центральная гипертермия; центральная нервная система; COVID-19; SARS-CoV-2.

### Как цитировать:

Цыган Н.В., Рябцев А.В., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Частота и патофизиологическое обоснование развития неврологических симптомов при COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 33–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83617>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83617>

# The incidence and pathophysiology of neurological symptoms in COVID-19

© Nikolay V. Tsygan, Aleksandr V. Ryabtsev, Miroslav M. Odinak, Igor V. Litvinenko

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

The central nervous system seems to be quite vulnerable to SARS-CoV-2, leading to a variety of alteration pathways, high incidence and variability of the neurological symptoms of COVID-19. The COVID-19 symptoms, possibly associated with alteration to the central nervous system, include hyperthermia, shortness of breath, fatigue, headache, dizziness, dysphonia, dysphagia, hyposmia and anosmia, hypogeusia and ageusia, impairment of consciousness. The impairment of olfaction and gustation are the most common symptoms of the nervous system alteration (98% and 70%, respectively), which is most likely a consequence of the alteration of the receptors. Presumably the pathogenesis of dysphonia and dysphagia may involve neurodegenerative mechanisms or may be associated with a predominantly demyelinating alteration of the caudal cranial nerves. Pathomorphological findings in the brain of the COVID-19 patients include diffuse hypoxic and focal ischemic injuries of various sizes up to ischemic infarctions (in thrombosis of large arteries); microangiopathy; vasculitis; diapedetic and confluent hemorrhages with possible progression to hemorrhagic infarctions and rarely intracerebral hematomas. Acute cerebrovascular accident worsens the course of COVID-19 and can worsen the clinical outcome, taking into account the mechanisms of the central nervous system alteration in highly contagious coronavirus infections (SARS-CoV, MERS, SARS-CoV-2), including embolism, hypoxia, neurodegeneration, systemic inflammatory response and immune-mediated alteration to the nervous tissue. A fairly rare complication of coronavirus infection, however, acute myelitis requires attention due to the severity of neurological disorders. The literature data show high incidence and polymorphism of the symptoms of the central nervous system alteration, as well as the important role of the cerebrovascular and neurodegenerative pathogenesis of brain alteration in COVID-19, which is taken into account in examining and treating the patients with new coronavirus infection. (1 figure, bibliography: 61 refs).

**Keywords:** central hyperthermia; central nervous system; hypoxia; neurodegeneration; neurological symptoms; COVID-19; SARS-CoV-2.

**To cite this article:**

Tsygan NV, Ryabtsev AV, Odinak MM, Litvinenko IV. The incidence and pathophysiology of neurological symptoms in COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):33–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83617>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

Основной мишенью в патогенезе COVID-19 является дыхательная система человека, однако по мере накопления клинических наблюдений стал очевидным ее нейроинвазивный потенциал, что подтверждается высокой распространенностью неврологических симптомов COVID-19, например выявлением гипо- или аноسمии в 98 % случаев по результатам количественной оценки обонятельной чувствительности [1]. Актуальность пристальной клинической оценки поражения центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2 также определяется низкой специфичностью ряда неврологических симптомов, сложностью объективизации жалоб пациента, неоднородной осведомленностью и настороженностью по поводу имеющегося спектра неврологических симптомов COVID-19, низкой частотой патологических изменений по данным нейровизуализации.

С учетом вышеизложенного особый интерес представляет обобщение особенностей симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 по данным мировой клинической практики. Анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует преимущественно описательный характер исследований (в том числе международных многоцентровых исследований) и недостаточность сведений об отдаленных неврологических последствиях COVID-19.

К симптомам COVID-19, традиционно рассматриваемым в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации, при этом возможно связанным с поражением центральной нервной системы, относятся гипертермия (более 90 % случаев); повышенная утомляемость (45 %); головная боль (8–70 %); головокружение (до 20 % случаев). Гипертермия является частым симптомом в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации при острых респираторных заболеваниях, однако при COVID-19 отмечается низкая эффективность применения жаропонижающих средств, что характеризует преимущественно центральный генез гипертермии.

Клиническая картина поражения центральной нервной системы при COVID-19 включает нарушение обоняния (5–98 % случаев); нарушение вкусовой чувствительности (6–89 %); дисфонию (28 %); дисфагию (19 %); количественные и качественные нарушения сознания (3–53 %); нарушение зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт — менее 3 % случаев.

Нарушение обоняния является одним из самых распространенных симптомов повреждения нервной системы при COVID-19 (до 98 % случаев) [1–11]. Появление гипо- и аноسمии обычно происходит в первые дни заболевания, длительность нарушений в среднем составляет 1–2 нед [2, 6–8]. По данным оториноларингологов J.R. Lechien et al. (2020) (1420 пациентов, средний возраст — 39 лет), частота гипо- и аноسمии составила 70 % [8]. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений, проведенных в странах Восточной Азии, частота выявления нарушений обоняния составила менее 50 %, при этом в западных странах она достигала 86 % [2, 3, 5, 8, 11].

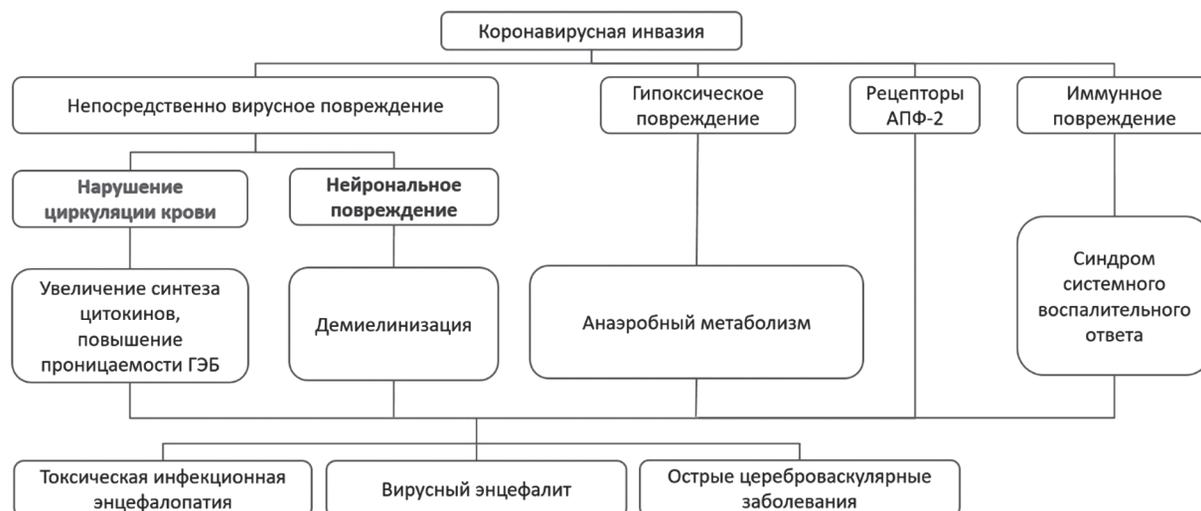
Аналогичная ситуация прослеживается при оценке вкусовых нарушений. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений распространенность гипо- и агевзии варьирует от 5 до 89 %, с более низким процентом выявления в странах Восточной Азии (5–34 %) и достаточно высоким в западных странах (54–89 %) [2–8, 10, 11]. Определенный вклад в вариативность полученных результатов могут вносить различия в методике оценки как обонятельной, так и вкусовой чувствительности. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшая частота нарушений обоняния и вкусовой чувствительности также была выявлена в исследовании, проведенном J.R. Lechien et al. [5].

При COVID-19 возможной причиной высокой частоты нарушений обоняния и вкусового восприятия является катаральное воспаление, однако при других острых респираторных заболеваниях такой сильной связи не прослеживается [4]. Учитывая высокую частоту развития нарушений обоняния (до 98 % случаев), вкусового восприятия (до 89 % случаев) и очевидное преобладание этих симптомов в структуре клинических проявлений поражения центральной нервной системы, большую долю аноسمии и агевзии, а также их кратковременность и обратимость, ключевым механизмом нарушений обонятельной и вкусовой чувствительности наиболее вероятно является поражение рецепторного аппарата.

Нарушение сознания является крайне гетерогенным и полиморфным симптомом, который характеризует многие соматические заболевания. В клинической картине COVID-19 его частота составляет 3–8 % случаев, однако достигает 53 % у лиц старческого возраста при тяжелом течении заболевания [2, 12–15]. Необходимо отметить, что распространенность данного симптома не имела разницы в странах Восточной Азии и западных странах.

Бульбарные нарушения при COVID-19 были выявлены только в исследовании J.R. Lechien et al. (2020), которое было проведено в Европе (средний возраст пациентов составил 39 лет): частота дисфонии — 28 %, дисфагии — 19 % случаев [5]. В других включенных в анализ исследованиях сведения по дисфонии и дисфагии не были представлены, что наиболее вероятно объясняется прицельной оценкой глотания и голосообразования в рамках оториноларингологического осмотра в исследовании J.R. Lechien et al.

Дисфония и дисфагия могут входить в структуру бульбарного и псевдобульбарного синдромов. По данным J. Helms et al. (2020), у пациентов с COVID-19 по результатам магнитно-резонансной томографии крайне редко выявляются острые патологические изменения вещества головного мозга, следовательно, предположить, что причиной развития дисфонии и дисфагии является псевдобульбарный синдром, вряд ли возможно [16]. Дисфония и дисфагия в структуре бульбарного синдрома без очаговых изменений вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии часто встречаются



**Рисунок.** Механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов на центральную нервную систему (адапт. из [55]). ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2

при нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего боковом амиотрофическом склерозе, что позволяет предположить роль нейродегенерации в поражении центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2. Принимая во внимание полученные ранее данные о высококонтагиозных коронавирусных инфекциях и экстраполируя их на вирус SARS-CoV-2, необходимо отметить, что, по данным экспериментальных исследований на лабораторных мышах, вирус MERS при интраназальном введении способен достигать ствола головного мозга и таламуса через обонятельные нервы, а вирус SARS-CoV иницирует гибель нейронов в отсутствие признаков воспалительных изменений вещества головного мозга, что также характеризует типовой нейродегенеративный процесс [17, 18]. В экспериментальных исследованиях подтверждена связь между вирусом SARS-CoV и более высоким риском развития болезни Паркинсона и рассеянного склероза [19, 20]. Еще одной вероятной причиной дисфонии и дисфагии при COVID-19 может являться преимущественно демиелинизирующее поражение черепных нервов каудальной группы. Предположительно аутоиммунное поражение периферической нервной системы при COVID-19 может являться причиной ряда симптомов (миалгии, нестойкого онемения в конечностях по мозаичному типу), что требует оценки по данным электронейромиографии, однако в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют достаточные сведения о результатах электрофизиологической оценки периферических нервов при COVID-19 (за исключением случаев развития синдрома Гийена–Барре).

Распространенность цефалгического синдрома у пациентов с COVID-19 составляет 0–70 %, головокружения — 0–20 % случаев [1–4, 6, 8–14, 21–45]. Головная боль чаще выявляется у пациентов с наличием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта и имеет низкую частоту при отсутствии радиологических данных о поражении легких [26, 27].

Боль в мышцах наряду с общемозговой симптоматикой может сопровождать острые респираторные заболевания, в особенности грипп. Частота миалгии при COVID-19 составляет 0–70 % [1, 4, 8, 9, 12–14, 21–25, 28–30, 32, 33, 36–38, 40–42, 44–51]. Интересно, что у пациентов с трансплантированной почкой частота выявления миалгии при COVID-19 составила 5 %, что наиболее вероятно обусловлено сопутствующей интенсивной иммуносупрессивной терапией [46].

Потенциальные пути проникновения вируса SARS-CoV-2 в центральную нервную систему включают в себя гематогенное распространение в сочетании с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, ретроградную передачу через обонятельные нейроны, ретроградную передачу через блуждающий нерв из дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [2, 52]. Вероятно, проникая ретроградно через механорецепторы и хеморецепторы легких, вирус SARS-CoV-2 может поражать дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может сопровождаться нейрогенной дыхательной недостаточностью [52–54].

Наиболее полное представление о патогенезе влияния высококонтагиозной коронавирусной инфекции на центральную нервную систему представили Y. Wu et al. (2020) [55] (рисунок).

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 представлены в микроциркуляторном русле головного мозга, что может обуславливать его уязвимость при COVID-19 [56].

Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с COVID-19 подробно описаны О.В. Зайратьянц с соавт. (2020) и включают диффузные гипоксические и очаговые ишемические повреждения разной величины вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий); микроангиопатию; васкулит; диапедезные и сливные кровоизлияния, иногда

прогрессирующие до геморрагических инфарктов и (реже) внутримозговых гематом [57]. В ряде случаев серьезную проблему представляют дифференциальная диагностика проявлений и осложнений COVID-19 с цереброваскулярной болезнью, особенно у коморбидных пациентов, а также невозможность исключить специфический энцефалит и менингит как причину лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрации (в том числе и в отсутствие сепсиса).

Анализ данных литературы позволил выделить следующие значимые механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов (в том числе вируса SARS-CoV-2) на центральную нервную систему: нейродегенерация (в том числе цитокининдуцированная); церебральный тромбоз и церебральная тромбоэмболия; повреждение нейрососудистой единицы; иммуноопосредованное поражение нервной ткани, приводящее к развитию инфекционно-аллергического демиелинизирующего процесса.

В литературе представлены немногочисленные наблюдения нейровизуализационных особенностей поражения центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2. По данным обзора, проведенного E. Gulko et al. (2020), который посвящен изменениям головного мозга у пациентов с COVID-19, выявленным по данным магнитно-резонансной томографии, наиболее частыми диагнозами являлись острый и подострый инфаркты мозга [58]. L.S. Politi et al. (2020) по данным нейровизуализации впервые *in vivo* продемонстрировали при аносии вследствие COVID-19 топически коррелирующие изменения коры головного мозга, что в сочетании с вышеизложенными предпосылками к ведущей роли поражения рецепторного аппарата позволяет предположить вторичное поражение обонятельных нейронов в патогенезе аносии при COVID-19 [59].

По данным L. Mao et al. (2020), по результатам обследования 214 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота острого нарушения мозгового кровообращения составила 2,8 % (6 случаев, из них 5 — по ишемическому типу), а при тяжелом течении COVID-19 — 5,7 % (5 случаев, из них 4 — по ишемическому типу) [2]. Из 6 случаев мозгового инсульта в 2 случаях инсульт дебютировал в отсутствие типичных симптомов COVID-19, однако эти

клинические, лабораторные и рентгенологические признаки появились через несколько дней.

Острый миелит является достаточно редким осложнением коронавирусной инфекции, однако требует внимания из-за тяжести неврологических нарушений. Наиболее интересным представляется обзор G.C. Román et al. (2021), включающий 43 наблюдения острого поперечного миелита, ассоциированного с COVID-19, у пациентов из 21 страны. Частота развития данного осложнения составила 0,5 на 1 млн человек, распределение между мужчинами и женщинами не отличалось (53 и 47 % соответственно). Средний возраст пациентов, не включая детей ( $n = 3$ ), составил 49 лет (от 21 года до 73 лет). Основными клиническими проявлениями являлись тетраплегия (58 %) и параплегия (42 %), которые развивались у большинства (68 %) через 10–42 сут после дебюта COVID-19, в 32 % случаев этот период составлял от 15 ч до 5 дней. В 70 % случаев объем поражения спинного мозга был представлен 4 сегментами [60].

Таким образом, по результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показаны высокая частота и полиморфность симптомов поражения центральной нервной системы, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19, что необходимо учитывать при обследовании и лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией [61].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen X., Laurent S., Onur O.A., et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 // *J. Neurol.* 2021. Vol. 268, No. 2. P. 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
2. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
3. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 // *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2020. Vol. 10, No. 7. P. 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2020. Vol. 10, No. 7. P. 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. Vol. 277, No. 8. P. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
6. Santos R.E.A., da Silva M.G., do Monte Silva M.C.B., et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with

- COVID-19: A systematic review // *Am. J. Otolaryngol.* 2021. Vol. 42, No. 2. P. 102889. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102889
7. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study // *European Journal of Neurology.* 2020. Vol. 27, No. 9. P. 1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273
8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Place S., et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 // *Journal of Internal Medicine.* 2020. Vol. 288, No. 3. P. 335–344. DOI: 10.1111/joim.13089
9. Collantes M.E.V., Espiritu A.I., Sy M.C.C., Anlacan V.M.M., Jomora R.D.G. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Can. J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 48, No. 1. P. 66–76. DOI: 10.1017/cjn.2020.146
10. Cagnazzo F., Arquiza C., Derraz I., et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature // *J. Neurol.* 2021. Vol. 268, No. 8. P. 2656–2665. DOI: 10.1007/s00415-020-10285-9
11. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 26, No. 7. P. 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040
12. Soltani S., Tabibzadeh A., Zakeri A., et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 32, No. 3. P. 351–361. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0108
13. Garg S., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 // *Weekly.* 2020. Vol. 69, No. 15. P. 458–464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3
14. Li X., Xu S., Yu M., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
15. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D., et al. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France // *J. Infect.* 2020. Vol. 81, No. 1. P. e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009
16. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // *New England Journal of Medicine.* 2020. Vol. 382, No. 23. P. 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
17. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4 // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 213, No. 5. P. 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499
18. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2 // *Journal of Virology.* 2008. Vol. 82, No. 15. P. 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
19. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 1992. Vol. 7, No. 2. P. 153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210
20. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis // *Acta Neuropathol.* 2001. Vol. 101, No. 6. P. 601–604. DOI: 10.1007/s004010000331
21. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province // *Chinese Medical Journal.* 2020. Vol. 133, No. 9. P. 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
22. Xu X.W., Wu X., Jiang X.G., et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series // *BMJ.* 2020. No. 368. P. 606. DOI: 10.1136/bmj.m606
23. Liu M., He P., Liu H.G., et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020. Vol. 43. P. E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016
24. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
25. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
26. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. Vol. 69, No. 6. P. 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926
27. Zhang X., Cai H., Hu J., et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings // *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. No. 94. P. 81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040
28. Duanmu Y., Brown I.P., Gibb W.R., et al. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications // *Acad. Emerg. Med.* 2020. Vol. 27, No. 6. P. 505–509. DOI: 10.1111/acem.14003
29. Meng Y., Wu P., Lu W., et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients // *PLoS Pathog.* 2020. Vol. 16, No. 4. P. e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520
30. Chen Q., Zheng Z., Zhang C., et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China // *Infection.* 2020. Vol. 48, No. 4. P. 543–551. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5
31. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P., et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States // *Nature Medicine.* 2020. Vol. 26, No. 6. P. 861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5
32. Zheng S., Fan J., Yu F., et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study // *BMJ.* 2020. No. 369. P. 1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443
33. Zhou Y., Han T., Chen J., et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19 // *Clin. Transl. Sci.* 2020. Vol. 13, No. 6. P. 1077–1086. DOI: 10.1111/cts.12805
34. Jie B., Liu X., Suo H., et al. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients with Coronavirus Disease 2019 // *Can. Assoc. Radiol. J.* 2021. Vol. 72, No. 2. P. 279–284. DOI: 10.1177/0846537120918834
35. Chen R., Liang W., Jiang M., et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects with Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China // *Chest.* 2020. Vol. 158, No. 1. P. 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010

36. Wang X., Liu W., Zhao J., et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China // *J. Hosp. Infect.* 2020. Vol. 105, No. 3. P. 399–403. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019
37. Du W., Yu J., Wang H., et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China // *Infection.* 2020. Vol. 48, No. 3. P. 445–452. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2
38. Ma J., Yin J., Qian Y., Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study // *J. Infect.* 2020. Vol. 81, No. 2. P. 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006
39. Chen T., Dai Z., Mo P., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. Vol. 75, No. 9. P. 1788–1795. DOI: 10.1093/gerona/glaa089
40. Zheng F., Tang W., Li H., et al. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. Vol. 24, No. 6. P. 3404–3410. DOI: 10.26355/eurrev\_202003\_20711
41. Wang L., He W., Yu X., et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up // *J. Infect.* 2020. Vol. 80, No. 6. P. 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
42. Wang X., Fang J., Zhu Y., et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 26, No. 8. P. 1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032
43. Wan S., Xiang Y., Fang W., et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 7. P. 797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783
44. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
45. Yu X., Sun X., Cui P., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China // *Transboundary and Emerging Diseases.* 2020. Vol. 67, No. 4. P. 1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604
46. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia // *Kidney Int.* 2020. Vol. 97, No. 6. P. 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002
47. Yan J., Guo J., Fan C., et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223, No. 1. P. 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
48. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter // *Am. J. Transplant.* 2020. Vol. 20, No. 7. P. 1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941
49. Han C., Duan C., Zhang S., et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No. 6. P. 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664
50. Feng Y., Ling Y., Bai T., et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201, No. 11. P. 1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-04450C
51. Cao J., Tu W.J., Cheng W., et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 15. P. 748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243
52. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism” // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 8. P. 1192–1194. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00174
53. Li Y., Bai W., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 6. P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
54. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). СПб.: Веда Принт, 2021. 36 с.
55. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun.* 2020. No. 87. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
56. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617
57. Зайратьянц О., Самсонова М., Михалева Л., и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, 2020.
58. Gulko E., Oleksk M.L., Gomes W., et al. MRI Brain Findings in 126 Patients with COVID-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review // *American Journal of Neuroradiology.* 2020. Vol. 41, No. 12. P. 2199–2203. DOI: 10.3174/ajnr.A6805
59. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
60. Román G.C., Gracia F., Torres A., et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222) // *Front. Immunol.* 2021. No. 12. P. 653786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
61. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: Методические рекомендации // *Consilium Medicum.* 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

## REFERENCES

- Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(2):392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

3. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(7):821–831. DOI: 10.1002/alr.22592
4. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(7):806–813. DOI: 10.1002/alr.22579
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
6. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102889. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102889
7. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *European Journal of Neurology*. 2020;27(9):1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273
8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(3):335–344. DOI: 10.1111/joim.13089
9. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(1):66–76. DOI: 10.1017/cjn.2020.146
10. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2021;268(8):2656–2665. DOI: 10.1007/s00415-020-10285-9
11. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040
12. Soltani S, Tabibzadeh A, Zakeri A, et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2021;32(3):351–361. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0108
13. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Weekly*. 2020;69(15):458–464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3
14. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
15. Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, et al. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect*. 2020;81(1):e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009
16. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23):2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
17. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499
18. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology*. 2008;82(15):7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
19. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992;7(2):153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210
20. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2001;101(6):601–604. DOI: 10.1007/s004010000331
21. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
22. Xu XW, Wu X, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:606. DOI: 10.1136/bmj.m606
23. Liu M, He P, Liu HG, et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0): E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016
24. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
26. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926
27. Zhang X, Cai H, Hu J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040
28. Duanmu Y, Brown IP, Gibb WR, et al. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):505–509. DOI: 10.1111/acem.14003
29. Meng Y, Wu P, Lu W, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020;16(4): e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520
30. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020;48(4):543–551. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5
31. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nature Medicine*. 2020;26(6):861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5

32. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443
33. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1077–1086. DOI: 10.1111/cts.12805
34. Jie B, Liu X, Suo H, et al. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients with Coronavirus Disease 2019. *Can Assoc Radiol J*. 2021;72(2):279–284. DOI: 10.1177/0846537120918834
35. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects with Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010
36. Wang X, Liu W, Zhao J, et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J Hosp Infect*. 2020;105(3):399–403. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019
37. Du W, Yu J, Wang H, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 2020;48(3):445–452. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2
38. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006
39. Chen T, Dai Z, Mo P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1788–1795. DOI: 10.1093/gerona/glaa089
40. Zheng F, Tang W, Li H, et al. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3404–3410. DOI: 10.26355/eurrev\_202003\_20711
41. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
42. Wang X, Fang J, Zhu Y, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(8):1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032
43. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783
44. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
45. Yu X, Sun X, Cui P, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2020;67(4):1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604
46. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002
47. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
48. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941
49. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664
50. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-04450C
51. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243
52. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism”. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(8):1192–1194. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00174
53. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
54. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Pathogenesis and clinical manifestations lesions of the cardiovascular system in patients with new coronavirus infection (COVID-19)*. Saint Petersburg: Veda Print Publisher; 2021. (In Russ.)
55. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
56. Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;120(6):7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. (In Russ.)
57. Zairatyants O, Samsonova M, Mikhaleva L, et al. *Pathological anatomy of COVID-19: Atlas*. Moscow: GBU NII OZMM DZM Publishing House; 2020. (In Russ.)
58. Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, et al. MRI Brain Findings in 126 Patients with COVID-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(12):2199–2203. DOI: 10.3174/ajnr.A6805
59. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
60. Román GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653–786. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653786
61. Zaytsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms of the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital: guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

## ОБ АВТОРАХ

**\*Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент;  
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;  
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science  
Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;  
e-mail: 77tn77@gmail.com

**Александр Владимирович Рябцев**,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>; eLibrary SPIN:  
9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019;  
Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev\_av@pnpi.nrcki.ru

**Мирослав Михайлович Одинак**, член-корреспондент РАН,  
докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>;  
eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science  
Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776;  
e-mail: odinak@rambler.ru

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;  
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:  
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;  
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science  
Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;  
e-mail: 77tn77@gmail.com

**Aleksandr V. Ryabtsev**, M.D.,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>; eLibrary SPIN:  
9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019;  
Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: ryabtsev\_av@pnpi.nrcki.ru

**Miroslav M. Odinak**, M.D., Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>;  
eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science  
Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776;  
e-mail: odinak@rambler.ru

**Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;  
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:  
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

# Структура и факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии

© Н.В. Цыган<sup>1</sup>, В.А. Яковлева<sup>1</sup>, А.В. Рябцев<sup>1, 2</sup>, С.И. Евтухов<sup>1</sup>, С.Ю. Голохвастов<sup>1</sup>,  
Е.Е. Фуфаев<sup>1</sup>, И.И. Дзидзава<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия

Цель исследования — изучить особенности структуры послеоперационной мозговой дисфункции, установить факторы риска развития послеоперационной мозговой дисфункции и каждого из клинических типов при операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота. Исследование проведено в 2 этапа: сначала ретроспективное исследование по данным медицинской документации, а затем — проспективное. В первом из них методом направленного отбора было отобрано 47 клинических случаев (из 93 129) пациентов, у которых после хирургической операции развилось острое нарушение мозгового кровообращения. В проспективном исследовании обследовано 102 пациента (69 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет, медиана возраста составила 67 лет. Их разделили на две группы: «торакальную» и «абдоминальную». В ретроспективном исследовании частота периоперационного инсульта составила 0,05 % случаев. В проспективном исследовании при хирургических операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота частота послеоперационной мозговой дисфункции составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 %. При статистической обработке данных были выявлены 10 факторов риска послеоперационной мозговой дисфункции, 12 факторов риска периоперационного инсульта, 7 факторов риска симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и 6 факторов риска отсроченных когнитивных нарушений. Для каждого из клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции значительной прогностической ценностью обладает индекс коморбидности Чарлсон, в связи с чем представляется целесообразным включить данный параметр в алгоритм предоперационного обследования пациентов (3 табл., библи.: 8 ист.).

**Ключевые слова:** делирий; индекс коморбидности Чарлсон; онкологические заболевания; отсроченные когнитивные нарушения; периоперационный инсульт; послеоперационная мозговая дисфункция; факторы риска.

## Как цитировать:

Цыган Н.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Евтухов С.И., Голохвастов С.Ю., Фуфаев Е.Е., Дзидзава И.И., Литвиненко И.В. Структура и факторы риска послеоперационной мозговой дисфункции в онкохирургии // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 43–50.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

# The structure and risk factors of the postoperative cerebral dysfunction in oncosurgery

© Nikolay V. Tsygan<sup>1</sup>, Victoriya A. Yakovleva<sup>1</sup>, Aleksandr V. Ryabtsev<sup>1, 2</sup>, Semen I. Evtukhov<sup>1</sup>, Sergey Yu. Golokhvastov<sup>1</sup>, Evgeniy E. Fufaev<sup>1</sup>, Ilya I. Dzidzava<sup>1</sup>, Igor V. Litvinenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> B.P. Konstantinov Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia

Aim of the research was to study the features of the structure of postoperative cerebral dysfunction, establishing the risk factors for the development of postoperative cerebral dysfunction and for the each of the clinical types during operations for malignant neoplasms of the chest and abdomen. The study was conducted in 2 stages: a retrospective study based on medical records and a prospective study. In a retrospective study by the method of directed selection from 93,129 clinical cases of patients, 47 cases of patients with acute stroke after surgery were selected. In prospective study, 102 patients (69 men, 33 women) aged 38 to 85 years were examined, the median age was 67 years. They were divided into two study groups: "thoracic", "abdominal". In a retrospective study, the incidence of perioperative stroke was 0.05%. In a prospective study of surgical operations for malignant neoplasms of the chest and abdomen, the incidence of postoperative cerebral dysfunction was 34%, perioperative stroke – 2%, symptomatic delirium of the early postoperative period – 11%, deferred cognitive impairment – 31%. Statistical processing of the prospective study data revealed 10 risk factors for postoperative cerebral dysfunction, 12 risk factors for perioperative stroke, 7 risk factors for symptomatic delirium of the early postoperative period, and 6 risk factors for deferred cognitive impairment. For each of the clinical types of postoperative cerebral dysfunction the Charlson comorbidity index has a significant predictive value, and therefore it seems appropriate to include this parameter in the preoperative examination algorithm (3 tables, bibliography: 8 refs).

**Keywords:** Charlson comorbidity index; deferred cognitive impairment; delirium; oncological diseases; risk factors; perioperative stroke; postoperative cerebral dysfunction.

**To cite this article:**

Tsygan NV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV, Evtukhov SI, Golokhvastov SYu, Fufaev EE, Dzidzava II, Litvinenko IV. The structure and risk factors of the postoperative cerebral dysfunction in oncosurgery. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):43–50. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83621>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются основной причиной смертности и инвалидизации во многих странах. Несмотря на значительный прогресс в области химио- и радиотерапии, на сегодняшний день в большинстве случаев лишь хирургическая операция дает пациенту возможность полного выздоровления и безрецидивного течения заболевания. Вместе с тем радикальная операция несет за собой не только шанс на излечение, но и возможные неприятные последствия хирургической травмы в виде зачастую длительного восстановительного периода, эмоциональных переживаний, зависимости пациента от ухаживающих лиц, продолжительного ограничения трудоспособности, а значит, и серьезного снижения качества жизни, связанного со здоровьем. В отечественной и зарубежной литературе многократно описаны структурные и функциональные изменения центральной нервной системы, возникающие в периоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу сердечно-сосудистой патологии, — послеоперационная мозговая дисфункция (ПОМД). Предложены различные способы профилактики всех клинических типов ПОМД (периоперационного инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений) при операциях коронарного шунтирования, а также протезирования клапанов сердца с учетом пре- и интраоперационных факторов риска [1, 2]. Однако данный опыт нельзя в полной мере экстраполировать на пациентов с онкологическими заболеваниями в связи как с особенностями технического обеспечения операций кардиохирургического профиля, так и патофизиологическими особенностями онкологического процесса.

*Цель* — изучить особенности структуры ПОМД, установить факторы риска ее развития и каждого из клинических типов при операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2 этапа: ретроспективное исследование по данным медицинской документации и проспективное неинтервенционное исследование.

В ретроспективном исследовании методом направленного отбора из 93 129 клинических случаев пациентов, которым была выполнена плановая радикальная или паллиативная операция по поводу злокачественных новообразований различной локализации, было отобрано 47 случаев пациентов, у которых в течение 30 дней после хирургического вмешательства развились клинические признаки острого нарушения мозгового кровообращения, а затем было инструментально или патоморфологически подтверждено наличие очага острого инфаркта головного мозга.

В проспективном было обследовано 102 пациента (69 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 38 до 85 лет, медиана возраста составила 67 лет. Их разделили на две группы:

- «торакальную», в которой выполняли лобэктомию, билобэктомию, пневмонэктомию, резекцию пищевода или удаление опухоли средостения (72 пациента);
- «абдоминальную», в которой выполняли резекцию желудка, гастрэктомию, гастропанкреатодуоденальную резекцию или гемиколэктомию (30 пациентов).

Все пациенты ( $n = 102$ ) были осмотрены для исключения периоперационного инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода. В связи с тем что в 7 случаях наступил летальный исход, а в 2 случаях периоперационного инсульта у пациентов имели место речевые нарушения, нейропсихологическое тестирование в этих случаях не проводили. Таким образом, в группу пациентов, которые были обследованы на предмет выявления отсроченных когнитивных нарушений, вошли 93 человека (65 из «торакальной» группы, 28 — из «абдоминальной»).

В периоперационном периоде проводили сбор анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования. Также выполняли анализ результатов анестезиологической оценки и хирургического обследования пациентов, их физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), шкале Восточной кооперативной группы исследования рака, индексам Карновского и коморбидности Чарлсон, стадии онкологического заболевания и гистологического типа опухоли. Всем пациентам выполняли неврологический осмотр и нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и батарею лобной дисфункции, а также оценку уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии до и после хирургического лечения.

Периоперационный инсульт диагностировали на основании клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения и подтверждали по данным нейровизуализации (в случае летального исхода — по данным патологоанатомического исследования). Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода диагностировали по результатам оценки по шкале Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit с последующим осмотром врачом-психиатром. Отсроченные когнитивные нарушения диагностировали в случае снижения показателей нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде более чем на 10 % от дооперационного уровня.

Проводился статистический анализ потенциальных факторов риска развития ПОМД и ее клинических типов, выявленных на этапе сбора данных, — всего 85 показателей. Статистическая обработка данных проведена в среде IBM SPSS (23-я версия), Statistica for Windows (12-я версия), табличном процессоре Microsoft Excel 2013.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ретроспективном исследовании частота периоперационного инсульта составила 0,05 % случаев. Наиболее часто периоперационный инсульт был диагностирован после торакальных операций по поводу рака легкого — 0,16 %; абдоминальных операций по поводу колоректального рака — 0,13 %; операций отоларингологического и челюстно-лицевого профиля — 0,07 %.

Ретроспективный анализ данных медицинской документации позволил оценить наиболее распространенные факторы риска периоперационного инсульта, такие как нарушения ритма сердца и углеводного обмена, наличие острого сосудистого события в анамнезе: у 17 % пациентов в дооперационном периоде наблюдались нарушения ритма сердца по типу постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, экстрасистолии; 15 % пациентов наблюдались по поводу сахарного диабета; 6 % — ранее перенесли мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Важно отметить, что в 17 % случаев развитию клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения предшествовал симптоматический делирий раннего послеоперационного периода.

В проспективном исследовании при анализе частоты развития ПОМД в исследуемых группах было определено, что наиболее частым клиническим типом ПОМД являются отсроченные когнитивные нарушения, которые были диагностированы у 29 (31 %) пациентов. Представляет интерес отсутствие данных об отрицательном влиянии на когнитивный статус пациентов химиотерапии ( $p = 0,87$ ) как в неoadъювантном, так и в адъювантном (по поводу ранее диагностированных злокачественных новообразований иных локализаций) режимах. Хотя широко известно о феномене индуцированных химиотерапией когнитивных нарушений «chemobrain», и одна из гипотез исследования предполагала, что отсроченные когнитивные нарушения на фоне химиотерапии будут развиваться чаще и носить более тяжелый характер. Возможной причиной отсутствия различий является использование в изученных клинических случаях химиотерапевтических

препаратов (гемцитабин, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, фторурацил и др.), не обладающих значительной нейротоксичностью в отношении центральной нервной системы.

Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован у 11 (11 %) пациентов исследуемых групп. Известно, что у пациентов онкологического профиля делирий часто (до 53 % случаев) протекает в гипоактивной форме [3] и потому недостаточно диагностируется, что составляет значительную проблему, так как ранняя диагностика делирия и вовремя начатая терапия позволяют предотвратить нарастание симптомов примерно в трети случаев [4]. В нашем исследовании преобладала гиперактивная форма симптоматического делирия раннего послеоперационного периода (8 случаев, 72 %), в 2 случаях была зафиксирована гипоактивная форма, в 1 — смешанная. Максимальная продолжительность симптоматического делирия раннего послеоперационного периода составила 5 сут и отмечалась у пациента мужского пола 60 лет после операции расширенной комбинированной гастрэктомии с резекцией абдоминального отдела пищевода по поводу перстневидноклеточного рака желудка T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IV стадии.

Периоперационный инсульт был диагностирован у 2 (2 %) пациентов торакальной группы.

Таким образом, в исследуемых группах частота ПОМД составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 % (табл. 1–3). Подобное соотношение в целом соответствует данным мировой литературы о частоте каждого из клинических типов ПОМД в торакальной и абдоминальной онкохирургии.

Около 15 % пациентов с онкопатологией переносят острое нарушение мозгового кровообращения, при этом по результатам анализа более 2000 случаев онкоассоциированного инсульта частота ишемического повреждения и кровоизлияний приблизительно одинакова [5]. В нашем ретроспективном исследовании в 94 % случаев тип инсульта был определен как ишемический, лишь в 1 случае было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу,

**Таблица 1.** Частота ПОМД и ее клинических типов в исследуемых группах

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	35	2	11	29
%	34	2	11	31
ДИ мин.	25,65 %	0,08 %	5,90 %	20,42 %
ДИ макс.	44,16 %	7,47 %	18,63 %	38,07 %

*Примечание.* ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 2.** Частота ПОМД и ее клинических типов в «торакальной» группе

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	23	2	6	19
%	32	3	8	29
ДИ мин.	22,04 %	0,11 %	3,44 %	22,64 %
ДИ макс.	43,75 %	10,42 %	17,62 %	41,21 %

**Таблица 3.** Частота ПОМД и ее клинических типов в «абдоминальной» группе

Показатель	ПОМД	Периоперационный инсульт	Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Отсроченные когнитивные нарушения
<i>n</i>	12	0	5	10
%	40	0	17	36
ДИ мин.	23,57 %	0,00 %	6,12 %	20,63 %
ДИ макс.	58,79 %	14,30 %	35,06 %	54,25 %

в 1 случае — по смешанному типу и в 1 случае — кровоизлияние в метастаз головного мозга.

На настоящий момент онкоассоциированные ишемические инсульты относят к «другой уточненной этиологии» по классификации Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, а иногда рассматривают как криптогенные (предположительно от 2 до 12 % криптогенных инсультов ассоциировано с активным раком) [6]. В связи с этим уточнить этиологию ишемического инсульта и скорректировать факторы риска у пациентов со злокачественными новообразованиями весьма непросто, а периоперационный период еще больше затрудняет диагностический поиск в силу возможной тяжести состояния пациента, связанной непосредственно с хирургическим лечением [7]. Поэтому уточнение факторов риска, которое позволит определить пациентов с высоким риском развития периоперационного инсульта и других клинических типов ПОМД, представляется весьма актуальной задачей, поэтому чрезвычайно важно выполнить его на дооперационном этапе.

При статистической обработке данных проспективного исследования нами были обнаружены факторы риска для каждого из клинических типов ПОМД.

Факторы риска ПОМД:

1. Возраст более 75 лет ( $p = 0,002$ ).
2. Стадия онкологического заболевания более II ( $p = 0,02$ ).
3. Давность диагностики злокачественного новообразования более 5 мес ( $p = 0,007$ ).
4. Гистологический тип опухоли — аденокарцинома ( $p = 0,012$ ).

5. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ( $p < 0,001$ ).
6. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ( $p < 0,001$ ).
7. Отсутствие работы по специальности ( $p = 0,03$ ).
8. Балл по шкале MoCA при предоперационном тестировании менее 20 ( $p = 0,004$ ).
9. Максимальное систолическое артериальное давление интраоперационно более 150 мм рт. ст. ( $p = 0,011$ ).
10. Эпизод фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде ( $p = 0,016$ ).

Факторы риска периоперационного инсульта:

1. Стадия онкологического заболевания более II ( $p < 0,001$ ).
2. Давность установленного диагноза онкологического заболевания более 5 мес ( $p = 0,001$ ).
3. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ( $p = 0,003$ ).
4. Отсутствие антигипертензивной терапии ( $p < 0,001$ ).
5. Наличие зон а- и/или гипокинезии по данным трансторакальной эхокардиографии ( $p = 0,001$ ).
6. Скорость оседания эритроцитов более 36 мм/ч по данным общего анализа крови в предоперационном периоде ( $p = 0,01$ ).
7. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ( $p < 0,001$ ).
8. Хирургическая операция, выполненная открытым доступом ( $p = 0,031$ ).

9. Максимальное систолическое артериальное давление интраоперационно более 140 мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ).
10. Максимальная частота сердечных сокращений интраоперационно более 90 ( $p = 0,028$ ).
11. Интраоперационная кровопотеря более 220 мл ( $p = 0,031$ ).
12. Послеоперационный гематокрит менее 36 % ( $p = 0,024$ ).

Факторы риска симптоматического делирия раннего послеоперационного периода:

1. Возраст более 75 лет ( $p = 0,047$ ).
2. Мужской пол ( $p = 0,04$ ).
3. Инсульт в анамнезе ( $p = 0,011$ ).
4. Индекс коморбидности Чарлсон более 4 баллов ( $p = 0,014$ ).
5. Сахарный диабет 2-го типа ( $p = 0,041$ ).
6. Фракция сердечного выброса менее 58 % ( $p < 0,001$ ).
7. МНО 1 и более в предоперационном периоде ( $p = 0,014$ ).

Факторы риска отсроченных когнитивных нарушений:

1. Возраст более 70 лет ( $p = 0,014$ ).
2. Индекс коморбидности Чарлсон более 5 баллов ( $p = 0,002$ ).
3. Анестезиологический риск, оцененный по шкале ASA в 4 балла ( $p < 0,001$ ).
4. Отсутствие работы по специальности ( $p = 0,015$ ).
5. Балл по шкале MoCA менее 20 при предоперационном тестировании ( $p = 0,002$ ).
6. Эпизод фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде ( $p = 0,009$ ).

## ВЫВОДЫ

При хирургических операциях по поводу злокачественных новообразований груди и живота частота ПОМД составила 34 %; периоперационного инсульта — 2 %; симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 11 %; отсроченных когнитивных нарушений — 31 %. Для каждого из клинических типов ПОМД значительной прогностической ценностью обладает

индекс коморбидности Чарлсон, в связи с чем представляется целесообразным включить данный параметр в алгоритм предоперационного обследования. Для определения риска развития ПОМД и ее клинических типов возможно использовать комбинацию наиболее прогностически ценных факторов риска для каждого из клинических типов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть нозологий в онкологии все еще остаются трудноизлечимыми; так, например, 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого не превышает 25 % [8]. Тем более важной становится задача минимизировать сроки пребывания пациентов в медицинских учреждениях и предоставить достаточный уровень независимости, физического и психологического комфорта для каждого пациента. В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. определены приоритеты, цели и основные направления государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленные на снижение общей смертности от них, в том числе преждевременной смертности лиц трудоспособного возраста, а также на профилактику и снижение уровня инвалидизации при онкологических заболеваниях. Профилактика развития клинических типов ПОМД может способствовать реализации этих задач.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Рябцев А.В., и др. Периоперационный инсульт и послеоперационная мозговая дисфункция при хирургическом лечении патологии клапанного аппарата сердца: эпидемиология, особенности патогенеза, лечения, профилактики. В коллективной монографии: Мультидисциплинарные проблемы профилактики и лечения болезней мозга / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. Т. 1. М.: Сам Полиграфист, 2019. С. 77–102.
2. Цыган Н.В., Трашков А.П., Андреев Р.В., и др. Частота послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования // Материалы XI Всероссийского съезда невро-

логов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 5–2. С. 492.

3. Peritogiannis V., Bolosi M., Lixouriotis C., Rizos D.V. Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium // Behav. Neurol. 2015. No. 2015. P. 416792. DOI: 10.1155/2015/416792

4. Haller A. Le délire en unité de soins intensifs // Forum médical suisse. 2015. Vol. 15, No. 31–32. P. 696–701.

5. Grazioli S., Paciaroni M., Agnelli G., et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicen-

tre cohort study // *Thromb. Res.* 2018. No. 165. P. 33–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.011

6. Dardiotis E., Aloizou A.M., Markoula S., et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) // *Int. J. Oncol.* 2019. Vol. 54, No. 3. P. 779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669

## REFERENCES

1. Tsygan NV, Andreev RV, Ryabtsev AV, et al. Perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction in the surgical treatment of pathology of the valvular apparatus of the heart: epidemiology, pathogenesis features, treatment, prevention. In the Collective monograph: Gusev EI, Gekht AB, eds. *Multidisciplinary Problems of Prevention and Treatment of Brain Diseases*. Vol. 1. Moscow: Sam Polygraphist Publisher; 2019:77–102. (In Russ.)

2. Tsygan NV, Trashkov AP, Andreev RV, et al. The incidence of postoperative cerebral dysfunction in coronary artery bypass grafting operations. In: Materials of the XI All-Russian Congress of Neurologists and the IV Congress of the National Association for Stroke Control. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;119(5):492. (In Russ.)

3. Peritogiannis V, Bolosi M, Lixouriotis C, Rizos DV. Recent Insights on Prevalence and Corelations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol*. 2015;2015:416792. DOI: 10.1155/2015/416792

7. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения системы гемостаза // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12. DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

8. Аллахвердиев А.К., Багрова С.Г., Бредер В.В., и др. Клинические рекомендации: Рак легкого. Доступен по: <https://nop2030.ru/files/2019/08/025.pdf> (дата обращения 25.03.2021).

4. Haller A. Le délire en unité de soins intensifs. *Forum médical suisse*. 2015;15(31–32): 696–701. (In France)

5. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, et al. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thromb Res*. 2018;165:33–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.011

6. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669

7. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1): 9–12. (In Russ.) DOI: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12

8. Allakhverdiev AK, Bagrova SG, Breder VV, et al. Clinical practice guidelines: Lung cancer. Available at: <https://nop2030.ru/files/2019/08/025.pdf> (accessed 25.03.2021). (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;  
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;  
e-mail: 77tn77@gmail.com

**\*Виктория Алексеевна Яковлева**, адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9839-3169>;  
eLibrary SPIN: 6158-5505; Web of Science Researcher ID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693;  
e-mail: 24ro80@gmail.com

**Александр Владимирович Рябцев**,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>;  
eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: ryabtsev\_av@pnpi.nrcki.ru

**Семен Ильич Евтухов**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-6837>;  
eLibrary SPIN: 1170-2368; e-mail: evtukhoffs@gmail.com

**Сергей Юрьевич Голохвастов**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>;  
eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600;  
e-mail: golokhvastov@yandex.ru

**Евгений Евгеньевич Фуфаев**, канд. мед. наук, доцент;  
eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: fufaev.jj@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>;  
eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200;  
e-mail: 77tn77@gmail.com

**\*Victoria A. Yakovleva**, M.D.,  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9839-3169>;  
eLibrary SPIN: 6158-5505; Web of Science Researcher ID: AAZ-6393-2021; Scopus Author ID: 210921-010693;  
e-mail: 24ro80@gmail.com

**Aleksandr V. Ryabtsev**, M.D.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-2780>;  
eLibrary SPIN: 9915-4960; Web of Science Researcher ID: AAD-3948-2019; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: ryabtsev\_av@pnpi.nrcki.ru

**Semen I. Evtukhov**, M.D.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-6837>;  
eLibrary SPIN: 1170-2368; e-mail: evtukhoffs@gmail.com

**Sergey Yu. Golokhvastov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4832>;  
eLibrary SPIN: 2515-2435; Web of Science Researcher ID: J-4237-2016; Scopus Author ID: 35795190600;  
e-mail: golokhvastov@yandex.ru

**Evgeniy E. Fufaev**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor,  
eLibrary SPIN: 5758-2364; e-mail: Fufaev.jj@gmail.com

## ОБ АВТОРАХ

**Илья Игоревич Дзидзава**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;  
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:  
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;  
e-mail: dzidzava@mail.ru

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;  
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:  
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

**Ilya I. Dzidzava**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;  
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:  
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;  
e-mail: dzidzava@mail.ru

**Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>;  
eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID:  
F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039;  
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83622>

## Синдром Гийена–Барре: рекомендации по диагностике и лечению

© А.Ю. Емелин

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

Синдром Гийена–Барре — острое быстро прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание периферической нервной системы, объединяющее несколько вариантов и подтипов с различными клиническими, патофизиологическими и электрофизиологическими признаками. Синдром Гийена–Барре развивается, как правило, спустя 1–3 нед после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, которая выступает в роли спускового крючка, запускающего аутоиммунные механизмы, приводящие к демиелинизации и аксональному повреждению. Еще большую актуальность синдром Гийена–Барре приобретает в связи с возникновением эпидемии новой коронавирусной инфекции. В основе патофизиологии заболевания лежит активация клеточного и гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к специфическим ганглиозидам и гликолипидам и формированием циркулирующих иммунных комплексов, атакующих периферические нервы и корешки (феномен «молекулярной мимикрии»). Обследование пациентов требует комплексного подхода, включающего наряду с клинико-anamnestическими данными, результаты лабораторного и нейрофизиологического обследования. Лечение пациентов с синдромом Гийена–Барре проводится в условиях отделения интенсивной терапии и включает как патогенетическую терапию, так и неспецифические мероприятия, направленные на коррекцию нарушений функций жизненно важных органов, профилактику осложнений и симптоматическую терапию. В настоящее время основным направлением патогенетической терапии заболевания является использование высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина человеческого нормального или высокообъемного терапевтического плазмафереза. Учитывая отсутствие данных о различиях в эффективности этих методов, выбор направления определяется с учетом противопоказаний и возможного развития нежелательных явлений, а также оснащенности лечебного учреждения (2 табл., библиограф.: 15 ист.).

**Ключевые слова:** высокодозная внутривенная иммунотерапия; диагностика; лечение; плазмаферез; препараты иммуноглобулина; синдром Гийена–Барре; электронейромиография.

### Как цитировать:

Емелин А.Ю. Синдром Гийена–Барре: рекомендации по диагностике и лечению // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83622>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83622>

# Guillain–Barré syndrome: diagnosis and treatment guidelines

© Andrey Yu. Emelin

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

Guillain–Barré syndrome is an acute, rapidly progressive immune-mediated disease of the peripheral nervous system, combining several variants and subtypes with various clinical, pathophysiological and electrophysiological signs. Guillain–Barré syndrome usually develops 1–3 weeks after the viral or bacterial infection, which acts as the trigger triggering autoimmune mechanisms, leading to demyelination and axonal damage. The disease is getting more acute due to the emergence of a new coronavirus infection. Behind the disease's dipathophysiology there is the activation of cellular and humoral immunity with the production of autoantibodies to specific gangliosides and glycolipids and the formation of circulating immune complexes that attack peripheral nerves and roots (the phenomenon of “molecular mimicry”). The examination of patients requires an integrated approach, including, along with clinical and anamnestic data, the results of laboratory and neurophysiological examination. The treatment of patients with Guillain–Barré syndrome is carried out in an intensive care unit and includes both pathogenetic therapy and nonspecific measures aimed to correct dysfunctions of vital organs, prevent complications and provide symptomatic therapy. Currently, the main direction of pathogenetic therapy of this disease is the use of high-dose intravenous immunotherapy with human normal immunoglobulin preparations or high-volume therapeutic plasmapheresis. Taking into account the absence of data about differences in the effectiveness of these methods, the choice of direction is determined taking into account the contraindications and possible development of adverse events, as well as the capabilities of the medical institution (2 tables, bibliography: 15 refs).

**Keywords:** diagnostic; electroneuromyography; Guillain–Barré syndrome; high-dose intravenous; immunoglobulin treatments; plasma exchange; treatment.

**To cite this article:**

Emelin AYU. Guillain–Barré syndrome: diagnosis and treatment guidelines. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):51–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83622>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром Гийена–Барре традиционно рассматривается как острое быстро прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание периферической нервной системы. Однако в настоящее время термин объединяет несколько вариантов и подтипов с различными клиническими, патофизиологическими и электрофизиологическими признаками, что затрудняет разработку единого алгоритма диагностики и лечения [1, 2]. В МКБ-10 заболевание кодируется G61.0.

В настоящей статье в данные от 2019 г. внесены изменения и дополнения сведениями за 2020–2021 гг. [3].

Заболевание встречается по обобщенным данным в 1–2 случаях на 100 000 населения в год, несколько чаще у мужчин и имеет тенденцию к увеличению в более старших возрастных группах [1]. Актуальность проблемы обусловлена тяжестью заболевания: около 25–30 % пациентов требуют проведения искусственной вентиляции легких, около 20 % остаются инвалидами, в 3–10 % случаев наступает летальный исход. Синдром Гийена–Барре входит в перечень редких (орфанных) болезней Министерства здравоохранения РФ (от 25.02.2020 г.).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Гийена–Барре развивается, как правило, спустя 1–3 нед после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции (чаще респираторной или гастроинтестинальной), которая выступает в роли спускового крючка, запускающего аутоиммунные механизмы, приводящие к демиелинизации и аксональному повреждению. Наиболее часто заболевание ассоциируется с *Campylobacter jejuni*, вирусом Эпштейн–Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловирусом, вирусами гриппа А и В, гепатита Е, иммунодефицита, вирусом Зика. Еще большую актуальность приобретает заболевание в связи с возникновением эпидемии новой коронавирусной инфекции [4].

Предполагается, что в основе патофизиологии заболевания лежит антигенная схожесть фрагментов оболочки инфекционного агента с отдельными структурными элементами периферических нервов (оболочка, аксон). Таким образом, возникает активация клеточного и гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к специфическим ганглиозидам и гликолипидам и формированием циркулирующих иммунных комплексов, атакующих периферические нервы и корешки (феномен «молекулярной мимикрии»). Генетических или других факторов, которые бы влияли на особенности аутоиммунного ответа, в настоящее время не установлено. В ряде случаев заболевание развивается после оперативных вмешательств, вакцинации (грипп А, бешенство), приеме некоторых лекарственных средств, интоксикациях, укусов насекомых, воздействия экстремальных факторов.

## Клиническая картина

Основным клиническим проявлением заболевания является быстро прогрессирующий периферический парез с преимущественной локализацией в дистальных отделах нижних конечностей и «восходящим» типом течения, однако дебют часто представлен парестезиями и незначительным снижением чувствительности. Мышечная слабость в конечностях, как правило, симметричная, однако возможно небольшое ее преобладание на одной стороне; быстро снижаются или исчезают глубокие рефлексы. По мере развития заболевания патологический процесс распространяется на верхние конечности, мышцы туловища, мимическую и бульбарную группы мышц, реже вовлекаются глазодвигательные мышцы. В некоторых случаях симптоматика дебютирует с поражения черепных нервов, развивается двухстороннее поражение мимической мускулатуры, может наблюдаться преимущественно проксимальный характер поражения.

У большинства пациентов двигательные нарушения сочетаются с нарушениями поверхностной болевой и температурной чувствительности по полиневритическому типу, корешковыми болями, симптомами натяжения. Чувствительные нарушения, как правило, развиваются по «восходящему типу» — с дистальных отделов к проксимальным.

Течение заболевания в подавляющем числе случаев имеет монофазный характер, стадия прогрессирования, длящаяся от 12 ч до 28 дней, сменяется стабилизацией состояния с последующим постепенным регрессом неврологической симптоматики в течение недель и месяцев. В половине случаев максимальная выраженность симптомов развивается в течение 2 нед, у 90 % пациентов — в течение 4 нед. Около 10 % пациентов имеют вторую волну ухудшения в течение 8 нед после начала введения иммуноглобулинов. В среднем у 5 % пациентов в последующем диагностируют хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию с острым началом.

## Классификация

В настоящее время наряду с классическим вариантом заболевания описаны несколько форм, различающихся по локализации и особенностям течения патологического процесса, клиническим проявлениям (табл. 1) [5, 6].

Другие формы синдрома Гийена–Барре (фарингоцервик-брахиальная, лицевая диплегия с парестезией, острая пандизавтономия, стволовой энцефалит Бикерстаффа, сенсорная, «перекрестный» синдром) диагностируются крайне редко.

## Диагностика

Диагноз устанавливается на основании анамнеза заболевания, результатов неврологического осмотра, лабораторных и нейрофизиологических данных.

К обязательным методам диагностики относятся сбор анамнеза, физикальный осмотр, общий анализ

**Таблица 1.** Основные варианты синдрома Гийена–Барре

Варианты синдрома Гийена–Барре	Патологический процесс	Особенности клинической картины	Диагностика
Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (80–90 %)	Миелиновая оболочка нервов	Прогрессирующий восходящий периферический паралич мышц конечностей, дыхательной мускулатуры, расстройства чувствительности, болевой синдром и парестезии	Белково-клеточная диссоциация, электронейромиография (ЭНМГ)
Острая моторная аксональная невропатия (10–20 %)	Двигательные волокна аксонов нервов	Прогрессирующий восходящий периферический паралич мышц конечностей, дыхательной мускулатуры, отсутствие сухожильных рефлексов, в ряде случаев в остром периоде — гиперрефлексия	Белково-клеточная диссоциация, ЭНМГ, антитела к ганглиозидам GM1, GD1a
Острая моторно-сенсорная невропатия (5–10 %)	Двигательные и чувствительные волокна аксонов нервов	Боли, парестезии, снижение всех видов чувствительности в дистальных, позже и в проксимальных отделах. Менее выраженные двигательные и вегетативные расстройства	Белково-клеточная диссоциация, ЭНМГ
Синдром Миллера–Фишера (5–25 %)	Миелин и аксоны глазодвигательных нервов, периферических нервов	Офтальмоплегия, мозжечковая атаксия, арефлексия. Могут возникать умеренно выраженная слабость в конечностях, нарушения глубокой чувствительности	Белково-клеточная диссоциация, антитела к ганглиозиду GQ1b

крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на электролиты, КФК, анти-ВИЧ, HBsAg, анти-НСV, ЭНМГ, люмбальная пункция с анализом цереброспинальной жидкости, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Дополнительная лабораторная диагностика может включать: исследование крови на аутоантитела к ганглиозидам GM1, GD1a, а также GQ1b при наличии глазодвигательных нарушений; серологическое исследование крови на антитела к *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусу Эпштейн–Барр, цитомегаловирусу, боррелиям.

ЭНМГ используется для объективизации поражения периферической нервной системы, определения локализации, степени выраженности и характера патологических изменений. Рекомендуется сопоставлять полученные при ЭНМГ-обследовании результаты с электрофизиологическими критериями классификации синдрома Гийена–Барре с целью определения формы заболевания [7].

Следует отметить, что белок может не повышаться в ликворе, особенно в течение 1-й нед заболевания, и нормальные показатели белка не могут рассматриваться как критерий исключения синдрома Гийена–Барре. Типичный ЭНМГ-паттерн также регистрируется, как правило, спустя 1–2 нед от развития клинических симптомов.

Рекомендуется сопоставить результаты клинического осмотра и параклинического обследования пациента с подозрением на синдром Гийена–Барре с Брайтонскими диагностическими критериями с целью определения степени достоверности и категории диагноза [8].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с целым рядом заболеваний центральной и периферической нервной системы (ЦНС, ПНС), мышечной патологией, травмами

и интоксикациями, сопровождающимися развитием двигательных и чувствительных нарушений (табл. 2).

### Лечение

Лечение пациентов с синдромом Гийена–Барре проводится в условиях отделения интенсивной терапии и включает как патогенетическую терапию, так и неспецифические мероприятия, направленные на коррекцию нарушений функций жизненно важных органов, профилактику осложнений и симптоматическую терапию [1, 2, 5, 11].

В настоящее время основным направлением патогенетической терапии заболевания является использование высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина человеческого нормального (ВИГ) или высокообъемного терапевтического плазмафереза, что отражено в клинических рекомендациях разных стран [1, 2, 5, 9–12].

Учитывая отсутствие данных о различиях в эффективности этих методов, выбор направления определяется с учетом противопоказаний и возможного развития нежелательных явлений, а также возможностями лечебного учреждения. Терапия должна быть проведена как можно раньше, курс плазмафереза в первые 4 нед (желательно в первые две недели), курс иммуноглобулинов — в первые 2 нед от начала заболевания (уровень доказательности А, класс II). По аналогии с правилом «время–мозг», применяемым при острых нарушениях мозгового кровообращения, можно использовать правило «время–нерв», так как своевременное начало терапии способно предотвратить дальнейшее повреждение невралных структур [13, 14].

Курс иммунотерапии состоит из введения препаратов внутривенного человеческого иммуноглобулина,

**Таблица 2.** Дифференциальный диагноз синдрома Гийена–Барре

Поражение ЦНС	Энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, острый поперечный миелит, ВИЧ-ассоциированный миелит, оптикомиелит, острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне и спинального кровообращения, компрессия спинного мозга (опухоль, травма), системные заболевания с поражением спинного мозга
Поражение мотонейронов	Полиомелит, боковой (латеральный) амиотрофический склероз, прогрессирующая спинальная атрофия
Поражение сплетений	Невралгическая амиотрофия, сахарный диабет, компрессионно-ишемические синдромы
Поражение корешков	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом, нейроборрелиоз, радикулопатия, ассоциированная с ВИЧ, цитомегаловирусом, системные заболевания с поражением ПНС
Поражение нервов	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом, системные заболевания с поражением ПНС, ятрогенная (лекарственная), токсическая невропатия, полиневропатия критических состояний, васкулиты, дифтерия, порфирия, недостаточность тиамин, нейроборрелиоз, метаболические или электролитные нарушения
Патология нервно-мышечной передачи	Миастения, ботулизм, интоксикация, паранеопластические синдромы
Поражение мышц	Миопатия критических состояний, митохондриальная патология, острый рабдомиолиз, полимиозит, дерматомиозит, метаболические или электролитные нарушения
Функциональные нарушения	Истерический парез

содержащего не менее 95 % иммуноглобулинов класса G, в дозе 0,4 г/кг веса пациента в сутки ежедневно в течение 5 дней (2 г/кг веса за курс) [1, 2, 6, 12]. Повышение уровня сывороточного IgG после введения препарата является маркером более благоприятного исхода. Нет доказательств, что более быстрое введение курсовой дозы препарата (в течение 2 дней по 1 г/кг в сут) имеет преимущества по сравнению со стандартной схемой.

Другим методом патогенетической терапии является высокообъемный программный плазмаферез [1, 2, 6, 11, 12]. Проводится от 3 до 5 сеансов плазмафереза через день (при отсутствии осложнений и противопоказаний) с обязательным удалением не менее 35–50 мл/кг плазмы пациента за одну процедуру. За курс должно быть удалено плазмы в количестве не менее 140–160 (до 250) мл/кг веса пациента. Альтернативными методами являются мембранный (фильтрационный) метод плазмафереза с использованием плазмафильтров или каскадная плазмафильтрация [1, 2, 11].

Отдельно следует подчеркнуть, что мета-анализ 6 исследований, включивших 587 пациентов, не показал клинических преимуществ орального и внутривенного применения кортикостероидов как в период 4 нед после использования, так и в отношении исходов после года наблюдения (уровень доказательности A, класс I) [1, 10, 13].

Нерешенным вопросом является целесообразность использования иммунной терапии у пациентов с легким клиническим течением заболевания; рандомизированные исследования на этой группе пациентов не проводились, однако ретроспективные наблюдения свидетельствуют о частом наличии резидуальной симптоматики, что может служить аргументом в пользу применения терапии (уровень доказательности B, класс II) [13]. Существуют данные о более быстром начале восстановительной фазы

у пациентов с легкой формой синдрома Гийена–Барре, получавших плазмаферез, однако по поводу применения ВИГ таких данных нет [13].

Несмотря на то что нет данных рандомизированных клинических исследований, оценивавших эффект повторных курсов иммуноглобулинов, лечение тяжелых или прогрессирующих пациентов обсуждается. Однако достоверных данных и рекомендаций, нуждаются ли пациенты с отсутствием эффекта от первого курса иммунотерапии в повторном лечении, пока не представлено. В практической деятельности у пациентов с тяжелым течением заболевания или с повторным прогрессированием симптоматики проводится повторный курс внутривенного введения иммуноглобулинов, что, по данным неконтролируемых исследований, приводит к более благоприятным исходам.

Нецелесообразно проводить плазмаферез после курса иммуноглобулинов в связи с эффектом «вымывания». Кроме того, установлено, что комбинированное использование иммуноглобулинов и плазмафереза не имеет преимуществ перед монотерапией, так же как и совместное использование иммуноглобулинов и метилпреднизолона (уровень доказательности A, класс I). Однако в последнее время появились данные о возможном потенцировании положительного эффекта при последовательном комбинированном применении плазмафереза с последующим введением иммуноглобулинов после каждой сессии у детей [14].

В настоящее время не проведено рандомизированных исследований эффективности иммунотерапии у пациентов с синдромом Миллера–Фишера, однако клинические наблюдения свидетельствуют о положительном влиянии внутривенного введения иммуноглобулинов на симптомы офтальмоплегии и атаксии. Предложено использовать методы иммунотерапии у пациентов с более тяжелым

течением заболевания, когда в клинической картине выявляются двигательные нарушения, нарушения глотания, парез мимической мускулатуры или нарушения дыхания, а также при подтверждении наличия антител GQ1b. По поводу лечения энцефалита Бикерстаффа также нет убедительной доказательной базы, однако существуют отдельные результаты, свидетельствующие о целесообразности с учетом тяжести заболевания использовать комплексный подход, при этом применение ВИГ показало лучший результат [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данных о возможностях альтернативных применяемых сегодня методам иммунотерапии недостаточно. В ряде исследований изучалась возможность использования интерферона бета-1а, мозгового нейротрофического фактора, фильтрации цереброспинальной жидкости, однако существенного эффекта не получено. На животных моделях синдрома Миллера–Фишера получены данные о возможном положительном влиянии моноклонального

ингибитора комплемента экулизумаба на исход заболевания, однако требуются дополнительные исследования. Постепенно накапливаются данные о возможной связи развития синдрома Гийена–Барре с вирусной инфекцией SARS-CoV-2 [15]. По результатам некоторых обзоров сделаны предварительные выводы о возможном развитии синдрома в более пожилом возрасте, более тяжелом клиническом течении с поражением черепных нервов, однако требуются более масштабные исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 200 с.
2. Van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J., et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. Vol. 10, No. 8. P. 469–482. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.121
3. Емелин А.Ю. Синдром Гийена–Барре как неотложное состояние: диагностика и лечение // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019. S3. С. 50–56.
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.З., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // *Лечащий врач.* 2020. Т. 6, № 19. С. 12–20. DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
5. Leonhard S.E., Mandarakas M.R., Gondim F.A.A., et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nat. Rev. Neurol.* 2019. Vol. 15, No. 11. P. 671–683. DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9
6. Hughes R.A. The concept and classification of Guillain-Barré syndrome and related disorders // *Rev. Neurol. (Paris).* 1995. Vol. 151, No. 5. P. 291–294.
7. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A., et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group // *Ann. Neurol.* 1998. Vol. 44, No. 5. P. 780–788. DOI: 10.1002/ana.410440512
8. Fokke C., van den Berg B., Drenthen J., et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014. Vol. 137, Pt. 1. P. 33–43. DOI: 10.1093/brain/awt285
9. Doets A.Y., Hughes R.A., Brassington R., Hadden R.D., Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 11, No. 11. P. CD008630. DOI: 10.1002/14651858.CD008630.pub4
10. Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 27, No. 2. P. CD001798. DOI: 10.1002/14651858.CD001798.pub3
11. Verboon C., Doets A., Galassi G., et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome // *Neurology.* 2019. Vol. 93, No. 1. P. e59–e76. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007719
12. Hughes R., Brassington R., Gunn A., van Doorn P. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 10, No. 10. P. CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub5
13. Verboon C., van Doorn P., Jacobs B. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017. Vol. 88, No. 4. P. 346–352. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314862
14. Kesici S., Tanyildiz M., Yetimakman F., Bayrakci B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method // *J. Child Neurol.* 2019. Vol. 34, No. 5. P. 277–283. DOI: 10.1177/0883073819826225. Epub 2019
15. Trujillo Gittermann L.M., Valenzuela Feris S.N., von Oetinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults // *Neurologia (Engl. Ed.).* 2020. Vol. 35, No. 9. P. 646–654. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.07.004

## REFERENCES

1. Piradov MA, Suponeva NA. *Guillain-Barré syndrome: diagnosis and treatment: A Guide for Physicians.* Moscow: MedPress-inform Publisher; 2011. 200 p. (In Russ.)
2. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469–482. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.121

3. Emelin AYu. Guillain–Barré syndrome as emergency: diagnosis and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; S3.50–56. (In Russ.) DOI: 10/32863/1682-7392-2019-3-67-50-56
4. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, Goluchova EZ, Rybka MM. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschiy Vrach*. 2020;6(19):12–20. (In Russ.) DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014
5. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671–683. DOI: 10.1038/s41582-019-0250-9
6. Hughes RA. The concept and classification of Guillain–Barré syndrome and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 1995;151(5): 291–294.
7. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain–Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain–Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44(5):780–788. DOI: 10.1002/ana.410440512
8. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain–Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(Pt 1):33–43. DOI: 10.1093/brain/awt285
9. Doets AY, Hughes RA, Brassington R, Hadden RD, Pritchard J. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain–Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008630. DOI: 10.1002/14651858.CD008630.pub4
10. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain–Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;27(2):CD001798. DOI: 10.1002/14651858.CD001798.pub3
11. Verboon C, Doets A, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain–Barré syndrome. *Neurology*. 2019;93(1):e59–e76. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007719
12. Hughes R, Brassington R, Gunn A, van Doorn P. Corticosteroids for Guillain–Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10): CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub5
13. Verboon C, van Doorn P, Jacobs B. Treatment dilemmas in Guillain–Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):346–352. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314862
14. Kesici S, Tanyıldız M, Yetimakman F, Bayrakci B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain–Barré Syndrome: Zipper Method. *J Child Neurol*. 2019;34(5):277–283. DOI: 10.1177/0883073819826225. Epub 2019
15. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oettinger Giacoman A. Relation between COVID-19 and Guillain–Barré syndrome in adults. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(9):646–654. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.07.004

## ОБ АВТОРЕ

**Андрей Юрьевич Емелин**, докт. мед. наук, профессор;  
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>;  
eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science  
Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;  
e-mail: emelinand@rambler.ru

## AUTHOR'S INFO

**Andrey Yu. Emelin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
address: 6, Academica Lebedeva str., Saint-Petersburg, Russia, 194044; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>;  
eLibrary SPIN: 9650-1368; Web of Science  
Researcher ID: 1-8241-2016; Scopus Author ID: 35773115100;  
e-mail: emelinand@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

# Эпилептический статус: реальность 2021

© С.Н. Базилевич, М.Ю. Прокудин, Д.А. Аверьянов, Д.Е. Дыскин

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

Эпилептический статус является одним из неотложных состояний в неврологии, требующих четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время–мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но также для купирования эпилептического статуса, так как худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения эпилептического статуса используются бензодиазепины, внутривенные формы противосудорожных препаратов, общие анестетики. В Российской Федерации использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием их регистрации и в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях. Поскольку не проводилось исследований высокого класса в отношении лечения эпилептического статуса, которые выходят за рамки ранней стадии статуса, большинство из представленных в мире рекомендаций остаются основанными на серии случаев или заключениях экспертов. Преимущества в эффективности противостатусных препаратов, используемых на втором и третьем этапах терапии эпилептического статуса, остаются неясными. Следовательно, при наличии выбора противостатусных лекарств, решение, какой препарат, в какой дозе и в какой последовательности будет использоваться, должен принимать старший и наиболее подготовленный в данном вопросе врач, учитывая особенности каждого пациента. На основании современного международного и личного опыта в работе представлен поэтапный протокол лечения генерализованного судорожного эпилептического статуса, обсуждаются успехи и проблемы оказания помощи пациентам с данной патологией в России. Качество медицинской помощи при эпилептическом статусе может быть значительно улучшено при условии обязательного выполнения медицинским персоналом на всех этапах протокола лечения, эвакуации пациентов с эпилептическим статусом в специализированные центры многопрофильных больниц с возможностью обследования и терапии, включая наличие ЭЭГ-мониторов, нейровизуализационных и лабораторных возможностей, а также доступом к современным противостатусным средствам (1 таблица, библиография: 30 ист.).

**Ключевые слова:** анестетики; бензодиазепины; противосудорожные препараты; протокол терапии; рефрактерный эпилептический статус; суперрефрактерный эпилептический статус; эпилептический статус.

## Как цитировать:

Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Аверьянов Д.А., Дыскин Д.Е. Эпилептический статус: реальность 2021 // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 59–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

# Epileptic status: reality 2021

© Sergey N. Bazilevich, Mikhail Yu. Prokudin, Dmitriy A. Averyanov, Dmitriy E. Dyskin

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

Epileptic status is one of the urgent conditions in neurology that requires clear and urgent measures at any stage of medical care. It ranks second among all urgent neurological conditions. The therapeutic principle “time-brain” is applicable not only for urgent measures in acute cerebrovascular accident, but also for the relief of epileptic status, since the worst prognosis is associated with an increase in the duration of seizure activity. According to the standards proposed in the world for the treatment of epileptic status, benzodiazepines, intravenous forms of antiepileptic drugs, and general anesthetics are used. In the Russian Federation, the use of many drugs is limited due to the lack of registration, their lack in standards, and unavailability in hospitals. Due to the lack of studies on the treatment of epileptic status that go beyond the early stage of status, most of the recommendations presented worldwide remain based on case series or expert judgment. The efficacy benefits of anti-status drugs used in the second and third stages of epileptic status therapy remain unclear. Therefore, if there is a choice of anti-status drugs, the decision of which drug, in what dose and in what sequence will be used, should be made by the senior and most trained doctor in this matter, taking into account the characteristics of each patient. Based on modern international and personal experience, the paper presents a step-by-step protocol for the treatment of generalized convulsive epileptic status, discusses the successes and problems of providing care to patients with this pathology in Russia. The quality of medical care in epileptic status can be significantly improved provided that medical personnel at all stages of the treatment protocol are required to evacuate patients with epileptic status to specialized centers of multidisciplinary hospitals with the possibility of examination and therapy, including the availability of EEG monitors, neuroimaging and laboratory capabilities, and also access to modern antiepileptic drugs (1 table, bibliography: 30 refs).

**Keywords:** anesthetics; antiepileptic drugs; benzodiazepines; epileptic status; refractory epileptic status; superrefractory epileptic status; therapy protocol.

**To cite this article:**

Bazilevich SN, Prokudin MYu, Averyanov DA, Dyskin DE. Epileptic status: reality 2021. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):59–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83623>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

Традиционно к очередной Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», организованной кафедрой нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА), сотрудники кафедры нервных болезней и военной анестезиологии и реаниматологии подготовили статью о современном представлении об эпилептическом статусе с акцентом на диагностическую и лечебную реальность в России. В статье использованы данные за 2019 г. с актуальными изменениями, а также новые данные за 2020–2021 гг.

Эпилептический статус (ЭС) — одно из неотложных состояний в неврологии, требующее четких и экстренных мер на любом этапе медицинской помощи, позволяющих при правильном подходе в большинстве случаев купировать данное состояние без значимых последствий для здоровья пациента. Распространенность ЭС составляет 20–50 случаев на 100 000 населения. Он занимает второе место среди всех urgentных неврологических состояний. Терапевтический принцип «время–мозг» применим не только для неотложных мероприятий при остром нарушении мозгового кровообращения, но также для купирования ЭС, так как худший прогноз связан с увеличением длительности приступной активности. Смертность при генерализованном судорожном ЭС (ГСЭС) при отсутствии специализированной помощи составляет до 50 %, а при адекватном лечении — 5–12 % [1–3].

ЭС — состояние, возникающее либо в результате сбоя механизмов, ответственных за прекращение приступа, либо в результате инициации механизмов, вызывающих аномально длительные приступы (время T1), которое может привести к долгосрочным последствиям (время T2), включающим нейрональное повреждение или гибель нейронов, изменение нейрональных сетей в зависимости от типа и длительности приступов [4]. Разделение на две временные точки имеет совершенно ясный клинический подтекст. T1 — продолжительность приступа, при котором его можно считать «аномально длительным», — время, через которое надо начинать лечить по протоколу; T2 — момент, при достижении которого есть риск повреждений мозговой ткани — показания к выбору более агрессивного лечения, чтобы предотвратить долгосрочные последствия. Эти временные промежутки варьируют в зависимости от типа ЭС. Для ГСЭС T1 и T2 составляют 5 и 30 мин соответственно. Следовательно, идеальное лечение ГСЭС должно быть завершено в промежутке 5–30 мин, чтобы предотвратить долгосрочные последствия.

ЭС по своей сути не является самостоятельным заболеванием. В его основе лежит огромное количество этиологических факторов, а сам он может проявляться практически всеми известными типами приступов, что обуславливает его клиническое многообразие, представленное в современной классификации [4]. Новая диагностическая система классификации вводит 4 оси: семиология, этиология, электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

корреляции и возраст. Различные клинические формы ЭС дифференцируются по двум таксономическим критериям — двигательная активность и нарушение сознания.

Представляемая нами работа является продолжением серии обзорных статей, посвященной диагностике и терапии различных типов ЭС [5, 6]. В связи с этим, чтобы не повторяться, мы не будем подробно останавливаться на классификации, диагностике и основах терапии, а сделаем акцент на новых тенденциях лечения и результатах исследований в терапии ЭС.

Лечение ЭС по-прежнему остается областью с ограниченными доказательствами, полученными из многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований [7]. Связано это в первую очередь с трудностями организации таких исследований у данной когорты больных. Таким образом, для большинства лекарств противостатусного действия эффект с позиций доказательной медицины следует считать неизвестным, хотя за последние годы наметился прогресс.

Согласно предлагаемым в мире стандартам для лечения ЭС используются бензодиазепины (БНЗ) (диазепам, лоразепам, мидозалам); внутривенные формы противосудорожных препаратов (ПЭП) (фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота (ВПК), левитирацетам (ЛЕВ), лакосамид (ЛКС)); общие анестетики (тиопентал натрия, пропофол, мидозалам) [8–11]. В РФ использование многих препаратов ограничено в связи с отсутствием регистрации, отсутствием их в стандартах, недоступностью в медицинских учреждениях.

На сегодняшний день единственным стандартом, разрешающим использование трех противостатусных лекарств (диазепам, вальпроевая кислота, тиопентал натрия) для лечения больных с ЭС, остается приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 468н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах, эпилепсии, эпилептическом статусе». Документов, регламентирующих оказание специализированной помощи при ЭС в стационаре, нет. Но есть хорошие новости. Во-первых, в 2020 г. вышло в свет второе издание национального руководства по интенсивной терапии [12]. Знаменательно, что глава, посвященная ЭС, написана заново и ее авторы — сотрудники ВМедА. Во-вторых, в 2021 г. готовятся к изданию клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус» (с участием в написании сотрудников ВМедА), в которых на федеральном уровне будет дан алгоритм действия врача в urgentной ситуации.

Но пока эти рекомендации не опубликованы, с учетом бурно развивающейся страховой медицины, отсутствия в инструкциях у большинства используемых препаратов показаний для лечения ЭС, большого количества доступных международных протоколов, но при этом недоступности некоторых противостатусных лекарств в России, во многих федеральных медицинских учреждениях для практикующего врача создаются учебные пособия,

клинические рекомендации и протоколы ведения таких пациентов. В 2017 и 2019 гг. работа на данную тему опубликована сотрудниками ВМедА [5, 6].

Основой терапии ЭС является поэтапный подход использования различных противостатусных препаратов (ПСП).

Препаратами первой линии остаются БНЗ. Их эффективность доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [13–15]. В России основным представителем на всех этапах медицинской помощи остается раствор диазепама.

В настоящее время в нашей стране нерешенным остается вопрос возможности использования мидазолама как препарата первой линии в лечении ЭС с учетом наличия регистрации раствора для парентерального введения. В двойных слепых рандомизированных исследованиях показана его не меньшая эффективность и лучшая переносимость по сравнению с диазепамом, лоразепамом при внутримышечном, защечном и интраназальном введении, что важно при отсутствии внутривенного доступа, особенно на догоспитальном этапе [16, 17]. При этом данным лекарством не пользуются бригады скорой помощи, его не закупают медицинские учреждения, оказывающие помощь больным с ЭС. Недоступность мидазолама также ограничивает врачей в выборе его в качестве препарата на третьем этапе лечения в случае резистентного ЭС. Хорошей новостью является то, что в России в 2020 г. зарегистрирован мидазолам с защечным способом введения с рекомендацией использования его для купирования ЭС (уровень А).

С учетом возможности повторного введения БНЗ ЭС не будет купирован на первом этапе лечения в среднем у 40 % пациентов.

Второй этап терапии ЭС заключается в применении нагрузочной дозы ПЭП. К таким препаратам, имеющим инфузионные формы и разрешенным к применению в России, относят ВПК, ЛЕВ, ЛКС. При этом ЛЕВ и ЛКС не имеют в инструкции показаний для лечения ЭС и, следовательно, их применение требует проведения врачебной комиссии.

На сегодняшний день нет четких доказательств относительно превосходства одного ПЭП над другим. Мета-анализ эффективности препаратов второй линии показал, что ВПК демонстрирует самую высокую эффективность (75,7 %; 95 % доверительный интервал 63,7–84,8 %), затем следует фенбарбитал (73,6 %; 95 % доверительный интервал 58,3–84,8 %), ЛЕВ (68,5 %; 95 % доверительный интервал 56,2–78,7 %) и фенитоин (50,2 %; 95 % доверительный интервал 34,2–66,1 %) [18]. В другой работе показано незначительное превосходство фенбарбитала над другими ПЭП в отношении прекращения ЭС, в то время как ЛКС и ВПК показали лучшие результаты с точки зрения переносимости [19]. В проведенном R.C. Mundlamuri et al. рандомизированном исследовании оценки эффективности ПЭП второй линии статус был купирован у 68 % пациентов в подгруппе фенитоина, у 68 % в подгруппе

ВПК и у 78 % в подгруппе ЛЕВ [20]. Статистически значимой разницы между подгруппами не отмечено ( $p = 0,44$ ). В прошлом году в журнале «Lancet» были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования трех ПЭП (ВПК, ЛЕВ, фосфенитоин), назначаемых после неэффективности бензодиазепинов [21]. Первая нагрузочная доза составила для ВПК 40 мг/кг (макс. 3000 мг), для ЛЕВ — 60 мг/кг (макс. 4500 мг). Улучшение уровня сознания через 60 мин произошло у 68 пациентов, которым был назначен ЛЕВ (47 %; 95 % CI 39–55 %), у 56 пациентов после введения ВПК (46 %; 95 % доверительный интервал 38–55 %), и у 53 после фосфенитоина (45 %; 95 % доверительный интервал 36–54 %). Показатели частоты нежелательных явлений были одинаковыми во всех группах. Следует обратить внимание на высокие нагрузочные дозы ПЭП. Неотложность ситуации требует превышения рекомендованных отечественной инструкцией скорости введения и дозировок данных препаратов для быстрого достижения необходимой концентрации в плазме крови. Безопасность и эффективность такого варианта введения ПЭП при ЭС отражены в многочисленных публикациях, в том числе в клинических рекомендациях Американской эпилептической ассоциации [22] и Российском национальном руководстве по интенсивной терапии [12].

Отсутствие достаточных доказательств преимуществ ПЭП при лечении ЭС на втором этапе означает, что ни один ПЭП не рекомендуется по сравнению с другим. Каждый ПЭП имеет свои преимущества и недостатки в зависимости от клинического контекста. Выбор ПЭП второй линии в значительной степени зависит от доступности лекарства в отделении и индивидуальных особенностей пациента. На сегодняшний день в России нет регистрации парентерального фенбарбитала, фенитоина, фосфенитоина, а ЛЕВ и ЛКС имея регистрацию не закупаются медицинскими учреждениями. Следовательно, в распоряжении врачей на втором этапе остается только ВПК. Но ВПК не лечит все формы эпилепсии, а значит, он не может лечить и все формы ЭС. Кроме того он может быть противопоказан конкретному пациенту. В таком случае пациент в России, после отсутствия эффекта на БНЗ, должен перейти на третий этап терапии ЭС и быть введен в наркоз?! Считаем, что растворы ЛЕВ и ЛКС должны быть доступны в медицинских центрах, оказывающих urgentную помощь пациентам с ЭС.

В свете данного вопроса интересны результаты работы с последовательным назначением ПЭП (фенитоин, ЛЕВ и ВПК) при неэффективности предыдущего [20]. Так, после приема БНЗ и 1-го ПЭП ЭС купирован в 71,3 % случаев (107/150), при добавлении 2-го ПЭП ЭС купирован в 86,7 % случаев (130/150) и при добавлении 3-го ПЭП ЭС купирован в 92 % случаев (138/150). Следует заметить, что дозы в этом исследовании составили для ВПК 30 мг/кг, для ЛЕВ 25 мг/кг. Таким образом, рефрактерный ЭС (РЭС) с помощью ПЭП был купирован в 92 % случаев,

что позволило избежать назначения анестетиков пациенту и использования ИВЛ.

Ранние комбинации ПЭП с различными механизмами действия могут быть полезны при лечении ЭС. Однако однозначных доказательств эффективности рациональной политерапии ПЭП при ЭС все еще не существует, и поэтому эти терапевтические варианты должны применяться на основе глубокого понимания врачом фармакокинетики, фармакодинамики и механизма действия каждого ПЭП.

Статус считается рефрактерным, когда он продолжается после использования ПЭП первой и второй линии. РЭС развивается в 23–43 % случаев. Внутрибольничная смертность от РЭС составляет 17–39 %. Основой лечения на третьем этапе является непрерывное введение анестетиков, что требует проведения ИВЛ, мониторинга и интенсивной терапии в условиях реанимации. Дозировка анестетика и продолжительность инфузии должны определяться результатами ЭЭГ-мониторирования, а не клиническим прекращением судорог. К сожалению, данное утверждение остается для большинства стационаров лишь теорией в связи с отсутствием технической возможности.

Механизмы действия, дозирование, побочные эффекты, мониторинг при использовании и отмена анестетиков (тиопентал натрия, пропофол, мидазолам) описаны нами в предыдущих работах [5, 6]. В настоящее время мидазолам отсутствует в медицинских учреждениях. Между имеющимися тиопенталом натрия и пропофолом предпочтение отдано второму анестетику.

В последнее время все больше появляется работ об успешном использовании хорошо знакомого врачам и имеющегося на снабжении в России анестетика — кетамина [23]. Кетамин является неконкурентноспособным антагонистом NMDA-рецепторов. Исследования показывают, что интернализация ингибирующих рецепторов ГАМК-А и мобилизация возбуждающих рецепторов NMDA на мембрану связаны с РЭС [24]. В качестве основного механизма действия антагонизм NMDA-рецепторов делает кетамин привлекательным вариантом для лечения РЭС. Кроме того, введение кетамина не обязательно требует эндотрахеальной интубации или искусственной вентиляции легких, проявляет симпатомиметические свойства, отсутствующие у других анестетиков. Побочные эффекты связанные с кетамином включают гипертензию, повышение внутричерепного давления, аритмию, галлюцинации, гиперсаливацию, тошноту и рвоту. Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 0,5–4,5 мг/кг с последующим продолжением инфузии в дозе 0,3–5,0 мг/кг/ч. Картина ЭЭГ, связанная с клинической эффективностью кетамина, неоднородна. В качестве терапевтической цели рекомендуется прекращение клинических проявлений судорог, а не достижение «вспышки–подавления» на ЭЭГ. С учетом, что данный анестетик редко используется анестезиологами, но доступен в ОРИТ, надо иметь его

в виду для купирования не только суперрефрактерного ЭС, но и РЭС при отсутствии стандартных анестетиков или наличия у пациента противопоказаний для их использования.

При возникновении «прорывного» приступа — эпилептический приступ на фоне проводимого лечения РЭС анестетиками необходимо следовать следующим рекомендациям, при лечении: тиопенталом натрия — ввести 1–2 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,5–1,0 мг/кг/ч; пропофолом — ввести 1 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,5 мг/кг/ч; мидазоламом — 0,1–0,2 мг/кг болюсно, с увеличением скорости на 0,05–0,1 мг/кг/ч каждые 3–4 ч.

К сожалению, личный опыт и наблюдательные исследования связывают непрерывное введение внутривенных анестетиков с независимыми рисками серьезных нежелательных событий и летальных исходов [25, 26].

С учетом данной информации применение нагрузочной дозы второго ПЭП (ЛЕВ, ВПК, ЛКС и бриварацетам), при их доступности, может быть рассмотрено у некоторых пациентов с рефрактерным ГСЭС, до ввода его в наркоз.

В 2020 г. большой группой эпилептологов представлен научный обзор оригинальных мировых исследований в поиске лучшего препарата (ВПК, ЛЕВ, ЛКС, бриварацетам, мидазолам, тиопентал, пропофол, кетамин, АКТГ, глюкокортикоиды, иммуноглобулин, магния сульфат, пиридоксин) для лечения РЭС [27]. В результате оказалось, что существует недостаточно доказательств (уровень U) эффективности ЛЕВ (2 исследования 4 класса), бриварацетама (4 исследования 4 класса), кетамина (25 исследований 4 класса); возможно (уровень C), что ЛКС является эффективным средством при РЭС (2 исследования 3 класса и 14 класса 4); отсутствуют исследования класса 1–3 для доказательства эффективности ВПК для лечения РЭС. В то же время назначение больным с ЭС (не РЭС) после отсутствия эффекта от бензодиазепинов ВПК 40 мг/кг, ЛЕВ 60 мг/кг одинаково эффективно в купировании статуса (уровень B, 1 исследование 1 класса).

Таким образом, в настоящее время нет консенсуса у экспертов относительно использования при РЭС анестетика или парентерального введения второго ПЭП. Это требует проведения высокоорганизованных многоцентровых исследований для доказательства эффективности парентеральных анестетиков в сравнении с ПЭП при лечении РЭС.

Нельзя забывать, что ведение общей анестезии должно сопровождаться продолжением инфузии ПЭП или дозированием их через зонд. В случае успешного купирования ЭС на любом этапе, пациентам без эпилепсии в анамнезе, необходимо начать/продолжить постоянный прием ПЭП. Длительность приема лекарств зависит от этиологии ЭС. У пациентов с установленным ранее диагнозом эпилепсии схема ПЭП должна быть скорректирована.

На основании данных литературы, международных и российских стандартов, инструкций по применению,

**Таблица.** Протокол лечения генерализованного судорожного ЭС у взрослых

Этапы терапии	Препарат и дозы	Примечание
1-й этап терапии (5–30 мин)	<i>Диазепам:</i> 10 мг внутривенно болюсно при скорости введения 5 мг/мин <i>Мидазолам:</i> • 10 мг внутримышечно • 10 мг защечно	При неэффективности — повторное введение через 10 мин
2-й этап терапии (30–60 мин)	<i>Вальпроевая кислота:</i> в/в инфузия 25–40 мг/кг (макс. 3000 мг) при скорости введения 5–10 мг/кг/мин (в 100 мл физ. р-ра, более 5 мин) <i>*Леветирацетам</i> в/в инфузия 30–60 мг/кг (макс. 4500 мг) при скорости введения 300–500 мг/мин (в 100 мл физ. р-ра, 15 мин) <i>*Лакосамид</i> в/в инфузия 5 мг/кг при скорости введения 40–80 мг/мин	* возможно использование если применение вальпроевой кислоты противопоказано, не доступно или неэффективно с обоснованием назначения в медицинских документах
3-й этап терапии (резистентный статус)	<i>Тиопенал натрия:</i> 100–250 мг в/в болюсно в течение 20 с, затем 50 мг болюсно каждые 3 мин до достижения контроля над судорожным синдромом, с дальнейшей непрерывной инфузией поддерживающей дозы (3–5 мг/кг/ч) обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка–подавление»** <i>Пропофол:</i> 2 мг/кг в/в болюсно, (при необходимости повторное введение), затем непрерывная инфузия, начиная с 5–10 мг/кг/ч с постепенным снижением дозы до поддерживающей 1–3 мг/кг/ч, обеспечивающей ЭЭГ-паттерн «вспышка–подавление»** <i>Мидазолам:</i> 0,2 мг/кг в/в болюсно, со скоростью не превышающей 4 мг/мин, затем непрерывная в/в инфузия со снижением дозы, под контролем ЭЭГ-паттерна «вспышка–подавление»** — не всегда достигается (обычно 0,05–0,4 мг/кг/ч)	** необходимость достижения зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии и подлежащей причины ЭС. Если в первые 12–24 ч удалось установить контроль над ЭС, дозу препарата необходимо медленно снижать. Если судорожный синдром возобновился — снова вводят препарат на протяжении 12 ч, с последующей постепенной отменой. Этот цикл может повторяться каждые 24 ч до достижения контроля над ЭС

сравнительной характеристики препаратов, регистрации лекарственных средств в России, собственного опыта предлагается следующий протокол лечения генерализованного судорожного ЭС (таблица).

Представленный протокол дает врачу направление действий в неотложной ситуации, но предлагаемые временные диапазоны назначения противостатусных лекарств пригодны, как правило, в жизни только для внутригоспитального ЭС. При возникновении ЭС вне стен больницы нарушаются все временные последовательности введения ПЭП. В недавнем метаанализе авторы показали задержку поэтапного лечения ЭС [28]. Ими было установлено, что до 64 % пациентов не получали никакого лечения через 30 мин после начала ЭС, причем только половина из них получали какое-либо лечение до прибытия в больницу. Средняя задержка лечения ПЭП второго этапа составила от 69 мин до 3 ч, а лечение третьей линии иногда затягивалось на несколько дней. Исправить эту задержку возможно только при четком исполнении всех процедур, прописанных в протоколе лечения, который объединит лечение на догоспитальном этапе и в стационаре, включая членов семьи и лиц, осуществляющих уход, сотрудников служб экстренной помощи и врачей на базе больницы.

Одной из неразрешенных на сегодняшний день проблем остается терапия суперрефрактерного ЭС (СРЭС), т. е. такого, который продолжается более 24 ч на фоне приема анестетиков. Имеется большое число работ по альтернативным методам его лечения: гипотермия, плазмообмен, кетогенная диета, стимуляция вагуса, глубокая стимуляция мозга, электросудорожная терапия, кетамин, ингаляционные анестетики, пиридоксин, магния сульфат, иммуноглобулины, кортикостероиды [2, 29]. При установлении диагноза СРЭС надо тщательно искать первопричину и лечить ее. Если это не психогенный ЭС и первопричину выявить не удастся (криптогенный ЭС), может быть рассмотрена иммуносупрессивная терапия (иммуноглобулины, кортикостероиды, плазмообмен), предполагая лежащий в основе аутоиммунный энцефалит. Описаны отдельные клинические случаи введения тоцилизумаба или анакинры (off-label) с прекращением СРЭС у пациентов в течение сут [30].

Из-за отсутствия исследований высокого класса в отношении лечения ЭС, которые выходят за рамки ранней стадии статуса, большинство из представленных в мире рекомендаций остаются основанными на серии случаев или заключениях экспертов. Преимущество в эффективности противостатусных препаратов,

используемых на втором и третьем этапах терапии ЭС, остаются неясными. Следовательно, при наличии выбора ПСП решение, какой препарат, в какой дозе и в какой последовательности будет использоваться, должен принимать старший и наиболее подготовленный в данном вопросе врач, учитывая особенности каждого пациента. Новые ПЭП с парентеральным способом введения, включая их рациональную политерапию, могут привести к улучшению результатов купирования ЭС при наличии их доступности в медицинских учреждениях. Качество медицинской помощи при ЭС может быть значительно улучшено при условии обязательного выполнения медицинским персоналом на всех этапах протокола лечения, эвакуации пациентов с ЭС в специализированные центры многопрофильных больниц с возможностью обследования и терапии, включая наличие ЭЭГ-мониторов, нейровизуализационных

и лабораторных возможностей, а также доступом к современным противостатусным средствам.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неврология: национальное руководство / под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 880 с.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ-Пресс, 2019. 896 с.
3. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer, 2010. 627 p.
4. Trinka E.A., Cock H., Hesdorffer D., et al. Definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status epilepticus // *Epilepsia*. 2015. Vol. 56, No. 10. P. 1515–1523.
5. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Истомина В.В., Аверьянов Д.А. Эпилептический статус: реальность 2017. В сборнике: Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения. Сборник статей и тезисов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова / под ред. И.В. Литвиненко. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2017. С. 11–16.
6. Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е., Аверьянов Д.А. Эпилептический статус: реальность 2019 // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019. № 3. С. 26–32.
7. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Вознюк И.А., и др. Сравнительный анализ эффективности противосудорожных препаратов при эпилептическом статусе // *Скорая медицинская помощь*. 2015. Т. 16, № 1. С. 42–48.
8. Meierkord H., Boon P., Engelsens B., et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17, No. 3. P. 348–355.
9. Prasad M., Krishnan P., Sequeira R., Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. Vol. 2014, No. 9. P. CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub3
10. Glauser T., Shinnar S., Gloss D., et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society // *Epilepsy Currents*. 2016. Vol. 16, No. 1. P. 48–61.
11. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published 11.01.2012, last updated 12.05.2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 25.03.2021).
12. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. И.Б. Заболотского, Д.Н. Проценко. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 2208 с.
13. Alldredge B.K., Gelb A.M., Isaacs S.M., et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345, No. 9. P. 631–637.
14. Leppik I.E., Derivan A.T., Homan R.W., et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus // *JAMA*. 1983. Vol. 249. P. 1452–1454.
15. Prensky A.L., Raff M.C., Moore M.J., et al. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity // *N. Engl. J. Med*. 1967. Vol. 276. P. 779–784.
16. Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 366. P. 591–600.
17. Brigo F., Nardone R., Tezzon F., Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis // *Epilepsy Behav*. 2015. Vol. 49. P. 325–336.
18. Yasiry Z., Shorvon S.D. The relative effectiveness of five anti-epileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies // *Seizure*. 2014. Vol. 23. P. 167–174.
19. Brigo F., Del Giovane C., Nardone R., Trinka E., Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a systematic review and network meta-analysis // *Epilepsy Behav*. 2019. Vol. 101. P. 106466.
20. Mundlamuri R.C., Sinha S., Subbakrishna D.K., et al. Management of generalized convulsive status epilepticus: a prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – pilot study // *Epilepsy Res*. 2015. Vol. 114, No. 1. P. 52–58.

21. Chamberlain J, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): double-blind, responsive-adaptive, randomized controlled trial // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10231. P. 1217–1224.
22. Glauser T., Shinnar S., Gloss D., et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society // *Epilepsy Curr*. 2016. Vol. 16. P. 48–61.
23. Dericioglu N., Arslan D., Arsava E., et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory/superrefractory nonconvulsive status epilepticus: single-center experience // *Clin. EEG Neurosci*. 2021. Vol. 52, No. 5. P. 345–350.
24. Naylor D.E. Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus // *Epilepsia*. 2010; Vol. 51, Suppl. 3. P. 106–109.

25. Sutter R., Marsch S., Fuhr P., et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study // *Neurology*. 2014. Vol. 82, No. 8. P. 656–664.
26. Caronna E., Vilaseca A., Gozalo R., et al. Long-term prognosis related to deep sedation in refractory status epilepticus // *Acta Neurol Scand*. 2020. Vol. 142, No. 6. P. 555–562.
27. Vossler D., Bainbridge J., Boggs J., et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American epilepsy society treatments committee // *Epilepsy Currents*. 2020. Vol. 20, No. 5. P. 245–264.
28. Hill C., Parkh A., Ellis C., et al. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails // *Ann. Neurol*. 2017. Vol. 82, No. 2. P. 155–165.
29. Shorvon S., Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol // *Brain*. 2011. Vol. 134. P. 2802–2818.
30. Understanding new-onset refractory status epilepticus (NORSE): awareness and research // *Epileptology*. 2020. Vol. 22, Is. 4.

## REFERENCES

1. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, eds. *Neurology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2018. 880 p. (In Russ.)
2. Karlov VA. *Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors*. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: BINOM-Press Publisher; 2019. 896 p. (In Russ.)
3. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer; 2010. 627 p.
4. Trinka EA, Cock H, Hesdorffer D, et al. Definition and classification of status epilepticus — report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–1523.
5. Bazilevich SN, Prokudin MYu, Dyskin DE, Istomin VV, Averyanov DA. Epileptic status: reality 2017. In: Litvinenko IV, ed. *Neotlozhnyye sostoyaniya v nevrologii: sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya* (Emergencies in neurology: modern methods of diagnosis and treatment). Collection of articles and abstracts of the All-Russian scientific-practical conference dedicated to the 140<sup>th</sup> anniversary of the birth of Mikhail Ivanovich Astvatsaturov. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova Publisher House; 2017:11–16. (In Russ.)
6. Bazilevich SN, Prokudin MYu, Dyskin DE, Averyanov DA. Epileptic status: reality 2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):26–32. (In Russ.)
7. Odinak MM, Litvinenko IV, Voznyuk IA, et al. Comparative analysis of the effectiveness of anticonvulsants in epileptic status. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2015;16(1):42–48. (In Russ.)
8. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348–355.
9. Prasad M, Krishnan P, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9): CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub3
10. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Currents*. 2016;16(1):48–61.
11. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Published 11.01.2012, last updated 12.05.2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 25.03.2021).
12. Zabolotskiy IB, Protsenko DN, eds. *Intensive care: national guidelines: in 2 vol*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2020. 2208 p. (In Russ.)
13. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631–637.
14. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249:1452–1454.
15. Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, et al. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizures activity. *N Engl J Med*. 1967;276:779–784.
16. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *Engl J Med*. 2012;366:591–600.
17. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:325–336.
18. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five anti-epileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23:167–174.
19. Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106466.
20. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalized convulsive status epilepticus: a prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam – pilot study. *Epilepsy Res*. 2015;114(1):52–58.
21. Chamberlain J, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): double-blind, responsive-adaptive, randomized controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217–1224.
22. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: re-

port of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16:48–61.

**23.** Dericioglu N, Arslan D, Arsava E, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory/superrefractory nonconvulsive status epilepticus: single-center experience. *Clin EEG Neurosci.* 2021;52(5):345–350.

**24.** Naylor DE. Glutamate and GABA in the balance: convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. *Epilepsia.* 2010;51Suppl 3:106–109.

**25.** Sutter R, Marsch S, Fuhr P, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology.* 2014;82(8):656–664.

**26.** Caronna E, Vilaseca A, Gozalo R, et al. Long-term prognosis related to deep sedation in refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(6):555–562.

**27.** Vossler D, Bainbridge J, Boggs J, et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus: a comprehensive review by the American epilepsy society treatment committee. *Epilepsy Currents* 2020;20(5): 245–264.

**28.** Hill C, Parkh A, Ellis C, et al. Timing is everything: Where status epilepticus treatment fails. *Ann Neurol.* 2017;82(2): 155–165.

**29.** Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134:2802–2818.

**30.** Understanding new-onset refractory status epilepticus (NORSE): awareness and research / Epigraph vol. 22 issue 4, summer 2020.

## ОБ АВТОРАХ

\***Сергей Николаевич Базилевич**, канд. мед. наук, доцент; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-9321>; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

**Михаил Юрьевич Прокудин**, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

**Дмитрий Александрович Аверьянов**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-4953>; eLibrary SPIN: 2575-6424; e-mail: dimonmed@mail.ru

**Дмитрий Ефимович Дыскин**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-2953>; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Sergey N. Bazilevich**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-9321>; eLibrary SPIN: 9785-0471; Web of Science Researcher ID: J-1416-2016; Scopus Author ID: 6505963201; e-mail: basilevich@inbox.ru

**Mikhail Yu. Prokudin**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

**Dmitriy A. Averyanov**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-4953>; eLibrary SPIN: 2575-6424; e-mail: dimonmed@mail.ru

**Dmitriy E. Dyskin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-2953>; eLibrary SPIN: 6662-9481; e-mail: drabovsk@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

## Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии

© А.А. Струценко<sup>1</sup>, И.В. Дамулин<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва, Россия

Панкреатическая энцефалопатия является грозным осложнением острого панкреатита, существенно утяжеляя течение и повышая летальность при этом заболевании. Для него типично острое начало и флюктуирующее течение с последующим циклическим прогрессированием, причем выраженность неврологической симптоматики может находиться в прямой зависимости от активности панкреатического процесса. Риск наличия резидуальной симптоматики, в первую очередь в виде когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой панкреатической энцефалопатии. В патогенезе этого заболевания важную роль играют сочетание ферментативной и гормональной дисфункции поджелудочной железы, системные нарушения микроциркуляции вследствие гиповолемии, типичной для острого панкреатита, и изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности и панкреонекроза. Микроскопически выявляются грубые изменения сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространства Вирхова–Робина и белое вещество головного мозга, десквамация и дистрофия клеток эндотелия, набухание адвентициальной оболочки, сладж форменных элементов крови, плазматическое пропитывание и сегментарный некроз сосудистой стенки с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра. Наличие панкреатической энцефалопатии следует заподозрить, если у пациентов с симптомами острого панкреатита выявляются неврологические симптомы, такие как психомоторное возбуждение, зрительные и слуховые галлюцинации, делирий, сменяющиеся эпизодами оглушенности, адинамией, сонливостью, вплоть до состояния кататонии и комы. В большинстве случаев психомоторное возбуждение сочетается с проявлениями синдрома раздражения мозговых оболочек. К психическим и общемозговым симптомам может присоединяться очаговая неврологическая симптоматика, миоклонии, гиперкинезы. Летальность при острой панкреатической энцефалопатии обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов или почечной недостаточностью (библ.: 35 ист.).

**Ключевые слова:** клиника; нарушение сознания; очаговая неврологическая симптоматика; панкреатическая энцефалопатия; патогенез; патоморфология; соматоневрология.

### Как цитировать:

Струценко А.А., Дамулин И.В. Клинико-патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 69–77. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

# Clinical and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy

© Alla A. Strutsenko<sup>1</sup>, Igor V. Damulin<sup>2</sup><sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Addiction Psychiatry, Moscow, Russia

Pancreatic encephalopathy is a formidable complication of acute pancreatitis, significantly aggravating the course and increasing the mortality rate in this disease. For pancreatic encephalopathy, an acute onset and fluctuating course with subsequent cyclic progression are typical, and the severity of neurological symptoms may be directly dependent on the activity of the pancreatic process. The risk of having residual symptoms, primarily in the form of cognitive impairment, increases with repeated episodes of acute pancreatic encephalopathy. In the pathogenesis of pancreatic encephalopathy, an important role is played by a combination of enzymatic and hormonal dysfunction of the pancreas, systemic microcirculation disorders due to hypovolemia, typical for acute pancreatitis, and changes in glucose metabolism associated with the effects of secondary hepatocellular insufficiency and pancreonecrosis. Microscopically, gross changes in the vascular link are revealed in the form of plasmorrhages and diapedetic hemorrhages in the Virchow-Robin spaces and the white matter of the brain, desquamation and dystrophy of endothelial cells, swelling of the adventitia membrane, sludge of blood corpuscles, plasma impregnation and segmental necrosis of the vascular wall with predominant involvement and small caliber. The presence of pancreatic encephalopathy should be suspected if neurological symptoms are detected in patients with symptoms of acute pancreatitis, such as psychomotor agitation, visual and auditory hallucinations, delirium, followed by episodes of deafness, adynamia, drowsiness, up to a state of catatonia and coma. In most cases, psychomotor agitation is combined with manifestations of the syndrome of irritation of the meninges. Focal neurological symptoms, myoclonia, hyperkinesia may be associated with mental and general cerebral symptoms. Mortality in acute pancreatic encephalopathy is due to shock, hemorrhagic complications, ketoacidosis, fatty embolism of cerebral vessels or renal failure (bibliography: 35 refs).

**Keywords:** clinical features; focal neurological symptoms; pancreatic encephalopathy; pathogenesis; pathomorphology; somatoneurology; violation of consciousness.

## To cite this article:

Strutsenko AA, Damulin IV. Clinical and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):69–77. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83624>

Received: 20.10.2021

Accepted: 02.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Панкреатическая энцефалопатия (ПкЭ) характеризуется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой, а в ряде случаев быстрым развитием деменции [1–3]. Это состояние традиционно рассматривается как редкое осложнение острого панкреатита (ОП), несмотря на то что, по данным ряда авторов, оно развивается у 9–35 % пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) [1, 3, 4]. Развитие ПкЭ при ОП существенно утяжеляет прогноз основного заболевания, повышая летальность до 57 % [5, 6]. Развитие неврологических нарушений чаще происходит в течение первых 2 нед., иногда в первые 2–5 дней от начала дебюта или обострения ОП — вне зависимости от его этиологии, в том числе и алкогольной [1, 7, 8]. ПкЭ имеет, как правило, острое начало, флюктуирующее течение с последующим циклическим прогрессированием, когда периоды ремиссий чередуются с эпизодами обострений. Иногда у пациентов молодого возраста при благоприятном исходе основного заболевания ПЖ может встречаться и полный регресс неврологических симптомов. Однако гораздо чаще, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, сохраняется стойкий неврологический дефект [9].

## ПРИЧИНЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Наиболее частой причиной ПкЭ является ОП. В свою очередь, известно более ста причин развития ОП, и около 70 % из них — это заболевания желчного пузыря и желчных протоков, сопровождающиеся билиарно-панкреатическим рефлюксом с развитием отека и последующим некрозом ПЖ [9, 10]. Алкоголь и его суррогаты являются причиной развития ОП более чем в трети всех случаев [11]. Симптомами энцефалопатии может сопровождаться лекарственный ОП, спровоцированный приемом ряда психотропных средств, некоторых цитостатиков, антибиотиков и сульфаниламидов [12–14]. Имеются единичные сообщения о развитии ПкЭ, причиной которой стал острый ишемический панкреатит, осложнившийся длительными травматическими родами [15], а также остро возникший некроз ПЖ на фоне перитонеального диализа [16]. Причинами ишемического ОП с последующим развитием ПкЭ могут стать тромбоз брыжеечных сосудов и атеросклеротическая окклюзия чревного ствола. Также это заболевание нередко развивается на фоне тупой или проникающей травмы брюшной полости с нарушением кровообращения и повреждением паренхимы и протоков ПЖ, что приводит к выбросу большого количества протеолитических ферментов в окружающие ткани. Особую роль в развитии ОП, потенциально опасного в отношении последующего возникновения неврологических осложнений состояния, играет язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, особенно при локализации язвенного дефекта на задней стенке, с развитием пенетрации в головку ПЖ. Как и при

печеночной энцефалопатии (ПЭ), ПкЭ может быть следствием ОП на фоне болезни Вильсона–Коновалова, гемоцидероза, а также других болезней накопления [17].

## ПАТОГЕНЕЗ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Традиционно ведущим механизмом в развитии ПкЭ считается сочетание ферментативной и гормональной дисфункций ПЖ. Массивный выброс в системный кровоток протеолитических ферментов, обладающих липолитической функцией, — трипсина, химотрипсина, плазмина, кинина, калликрейна, липазы, амилазы и др. — оказывает непосредственное диффузное токсическое действие на миелин, приводя к распространенной демиелинизации белого вещества больших полушарий головного мозга [18–20]. Выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) гиперинтенсивные сигналы в перивентрикулярных областях, таламусе, мамиллярных телах и гиппокампе в сочетании с такими симптомами, как остро возникшая деменция, глазодвигательные и мозжечковые нарушения, позволяют предположить определенный вклад в патогенез этого состояния дефицита тиамина и, соответственно, сочетание ПкЭ и энцефалопатии Гайе–Вернике, особенно в случаях неалкогольного ОП, обусловленного анорексией, рвотой беременных, послеоперационной рвотой или гемодиализом [21, 22]. Протеолитические ферменты повреждают не только паренхиму головного мозга, но и мозговые оболочки, в которых развивается асептическое воспаление [8, 23, 24]. Вследствие нарушения проницаемости мембран ацинарных клеток ПЖ развивается панкреатический цитолиз, приводящий к развитию феномена «уклонения» ферментов — инкреции ферментов в кровь непосредственно из ПЖ через мембраны ациноостровковых клеток. Параллельно запускается процесс продукции и высвобождения цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [10, 25]. Все это приводит к дополнительному помимо прямого литического действия протеаз воспалительному и аутоиммунному повреждению структур как центральной, так и периферической нервной системы [20, 26]. Некоторые липопротеин-ассоциированные фосфолипазы (в частности, PLA2) обладают тропностью к миелину, что, во-первых, приводит к дополнительному повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), во-вторых, непосредственно повреждает фосфолипидные слои мембраны нейронов, провоцируя демиелинизацию и цитотоксический отек головного мозга [27, 28]. Кроме того, избыточная активация PLA2 нарушает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических мембран, что, в свою очередь, приводит к нарушению синаптической передачи [29]. Повышение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) дополнительно стимулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера и, соответственно, еще больше облегчает проникновение в ткани мозга протеаз и других эндотоксинов, замыкая «порочный круг» [24, 26]. Активация

PLA2 также стимулирует фактор активации тромбоцитов и, соответственно, агрегацию тромбоцитов, вызывая многочисленные тромбозы. Активация PLA2 запускает еще ряд повреждающих механизмов, в частности приводит к уменьшению выработки сурфактанта с уменьшением эластичности легких, что в сочетании с прямым повреждением паренхимы легких протеолитическими ферментами приводит к формированию базальных ателектазов и плеврального выпота, к отеку легких и паренхиматозной острой дыхательной недостаточности, в конечном итоге катастрофично усугубляющей ишемическое повреждение головного мозга [29, 30]. Системная гипоксемия при ОП нарастает из-за гиповолемии, развивающейся вследствие многократной рвоты, экссудации жидкости в ткани ПЖ, миграции жидкости в «третье пространство» кишечника. Сгущение крови настолько характерно для ПкрЭ, что может служить дифференциально-диагностическим признаком этого состояния [30–32]. Кроме того, нарушения церебральной микроциркуляции нарастают не только вследствие изменений реологических и электролитных свойств крови, но и вследствие такого осложнения ОП, как легочная жировая эмболия [20]. Фактор некроза опухоли обладает также кардиотоксичным действием, снижая сократимость миокарда, что, в свою очередь, приводит к нарастанию гипоксии, замыкая очередной «порочный круг» [26, 28, 33].

Кроме диффузных также выявляются локальные повреждения головного мозга, к которым приводят не только геморрагии и локальная демиелинизация, но и жировая эмболия, осложняющая ОП, что подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) [24]. Определенную роль в патогенезе ПкрЭ также играют изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности. Во-первых, из-за массивного некроза гепатоцитов происходит снижение глюкогенной функции печени, во-вторых, из-за нарушения клиренса инсулина в печени у пациентов развивается гиперинсулинемия и, как следствие, усугубляется гипогликемия, оказывающая дополнительное повреждающее действие на структуры головного мозга. Панкреонекроз, приводящий к гибели островковых клеток и, соответственно, резкому снижению инсулина, напротив, провоцирует гипергликемию, нарастание периферической инсулинрезистентности и лактатацидоз [19, 24]. Снижается активность пируватдегидрогеназы, способствующей переходу пируватдегидрогеназы в ацетил-коэнзим А, также тормозится ресинтез лактата в гликоген. Метаболический ацидоз провоцирует гипервентиляционные нарушения, развивается респираторный алкалоз, приводящий, в свою очередь, к повышению проницаемости ГЭБ и усугублению электролитных нарушений, в том числе в виде гипокалиемии. Снижение концентрации внеклеточного кальция приводит к его выходу из клеток и развитию внеклеточного алкалоза, что дополнительно повышает проницаемость ГЭБ для нейротоксичных агентов. Как одно из следствий данных изменений возникает избыточное возбуждение

дыхательного центра и гипервентиляция, что усугубляет электролитные нарушения, а также нарушения кислотно-щелочного равновесия [24, 26, 27]. Патогенез психических расстройств, существенно утяжеляющих прогноз ПкрЭ, достаточно сложен и в значительной степени остается неясным. Вероятно, в основе психических нарушений лежит прямое или опосредованное влияние цитокинов на нейротрансмиттерные механизмы, рецепторы глюкокортикоидов и серотонина 1А. Эндотоксин и индуцированные им цитокины обладают способностью инициировать синтез цитокин-индуцибельной синтазы окиси азота с последующей продукцией оксида азота (NO). Избыток NO приводит к ингибированию митохондриальных ферментов и нейрональному энергетическому дефициту, стимулирующему процессы апоптоза. При экспериментальном ОП в префронтальной коре, полосатом теле, гиппокампе, мозжечке и проводящих путях отмечаются изменения обмена катехоламинов, в первую очередь повышение концентрации дофамина, снижение концентрации моноаминоксидазы типа А и тирозингидроксилазы, что было показано при помощи жидкостной хроматографии [26, 31].

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Первое клинико-анатомическое описание случая, который ретроспективно можно расценить как ПкрЭ, принадлежит К. Istvan (1929) (цит. по [23]). У пациента с ОП наблюдались общемозговые симптомы, психомоторное возбуждение, менингеальный синдром и клонико-тонические судороги, купировать которые не удалось. Спустя сутки он умер при явлениях нарастающей комы. На аутопсии были обнаружены выраженный отек и набухание головного мозга с наличием очагов деструкции в области лентикюлярных ядер и очаги некроза в поджелудочной железе.

Макроскопически в головном и спинном мозге пациентов, умерших от ОП, выявляются неспецифические изменения в виде выраженной атрофии коры, подкорковых ганглиев и мозжечка, массивного отека мозгового вещества, полнокровия сосудов венозного русла в сочетании с неравномерным кровенаполнением артериально-капиллярного русла, очагов некроза коры головного мозга, обширных зон демиелинизации в области семиовального центра и диффузных кровоизлияний в белое вещество мозга [8, 18]. В литературе встречаются описания результатов аутопсий, при которых макроскопически на фоне диффузных атрофических изменений выявляются пятнистые повреждения белого вещества больших полушарий, ствола мозга и мозжечка. Гистохимически в этих участках демиелинизации были выявлены повышенный уровень протеаз (на фоне высокой гиперферментемии), и в первую очередь липазы, жировая эмболия церебральных сосудов и участки цитостеатонекроза [1, 7]. Микроскопически выявляются грубые изменения

сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространства Вирхова–Робина и белое вещество головного мозга, десквамация и дистрофия клеток эндотелия, набухание адвентициальной оболочки, сладж форменных элементов крови, плазматическое пропитывание и сегментарный некроз сосудистой стенки с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра [9, 19, 32]. Изменения нейронов заключаются в остром набухании, хроматолизе и цитолизе в сочетании с деструкцией миелиновой оболочки проводников [9]. Выявляется пролиферация перинейрональных олигодендроцитов, сморщивание нейронов с избыточным содержанием липофусцина, пролиферативно-дистрофические реакции глии не только головного, но спинного мозга, преимущественно в нижне-грудном и верхне-поясничном отделах [8]. При этом, несмотря на изменения, выявляемые на аутопсии, прижизненно проведенная МРТ у этих пациентов нередко никаких патологических изменений не выявила [7, 22]. Остро развивающийся амавроз по данным аутопсии является следствием острого демиелинизирующего процесса в зрительном нерве и/или острой геморрагической ретинопатии [6, 33].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Наличие ПкрЭ следует заподозрить, если у пациентов с симптомами ОП — опоясывающей болью в верхних отделах живота, тошнотой, рвотой, лихорадкой, снижением артериального давления, диареей и повышением уровня амилазы в крови и моче — выявляются неврологические симптомы [8, 10]. Острая ПкрЭ при ОП чаще начинается внезапно, с развития психомоторного возбуждения: пациенты мечутся в постели, принимают неестественные позы, пытаются встать, идти, одеться или раздеться, бежать, и т. д. [1, 10]. Иногда развиваются зрительные и слуховые галлюцинации или делирий, что подчас направляет диагностический поиск по ложному следу, заставляя врача заподозрить алкогольный генез имеющихся расстройств. Отмечаются дезориентация в месте и времени, зрительная агнозия, в том числе на лица, помрачение сознания [8]. Пароксизмы возбуждения сменяются эпизодами оглушенности, адинамией, сонливостью, вплоть до состояния кататонии и комы с развитием децеребрационных и декортикационных поз, что является плохим прогностическим признаком [6]. В случаях развития острой деменции возможно сочетанное развитие ПкрЭ и энцефалопатии Гайе–Вернике [6]. В большинстве случаев психомоторное возбуждение сочетается с проявлениями синдрома раздражения мозговых оболочек в виде распирающей головной боли, рвоты, светобоязни и менингеальных симптомов, чаще симптома Кернига [1, 9]. Возможно возникновение субарахноидального кровоизлияния как осложнения ОП [5]. Иногда первым проявлением ПкрЭ является судорожный синдром в виде клонических,

тонико-клонических или тонических судорог, что традиционно рассматривается как проявление выраженной общей интоксикации [34]. К психическим и общемозговым симптомам нередко, хотя и не всегда, присоединяется неврологическая симптоматика в виде дизартрии, афазии, нарушений праксиса, фиксационной амнезии [10, 25]. У ряда пациентов развивается острый амавроз, горизонтальный или вертикальный нистагм, мозжечковая атаксия [34]. Со стороны двигательной системы могут выявляться негрубые симптомы в виде преходящих нарушений мышечного тонуса, гипер- и анизорефлексии, выпадения брюшных и подошвенных рефлексов, непостоянных кистевых и стопных (Бабинского, Оппенгейма, Гордона) патологических пирамидных рефлексов. В ряде случаев выявляются центральные парезы, чаще нижних конечностей, со снижением мышечной силы до 3–4 баллов. Довольно часто у пациентов развиваются дистальные миоклонии. Кроме того, возможно развитие гиперкинезов, в частности астериксиса [10]. Течение острой ПкрЭ носит циклический, флюктуирующий характер, когда выраженность неврологической симптоматики может колебаться в течение нескольких часов или дней, иногда недель, находясь в прямой зависимости от активности панкреатического процесса [8, 9]. У пациентов в возрасте до 40 лет при благоприятном течении основного заболевания в подавляющем большинстве случаев отмечается полный регресс неврологической симптоматики. У выживших пациентов старше 60 лет, особенно с отягощенным сосудистым анамнезом, как правило, остается резидуальная неврологическая симптоматика преимущественно в виде когнитивных расстройств, обусловленных лобной дисфункцией (апатия, потеря интереса к окружающему, нарушение беглости речи) [8, 29, 34]. Риск наличия резидуальной симптоматики, в первую очередь в виде когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой ПкрЭ. Например, в литературе приведен случай 43-летнего пациента со стойким когнитивным дефицитом в виде апатии, фиксационной амнезии и афазии, перенесшего за семь лет пять эпизодов острой ПкрЭ [8].

Летальность при острой ПкрЭ может быть обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов или почечной недостаточностью [8, 29, 34].

## ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ПкрЭ не имеет четко очерченной и специфической клинической картины, что, особенно при стертости абдоминальных симптомов, затрудняет своевременное распознавание заболеваний ПЖ, требующих проведения экстренных, в том числе хирургических, лечебных мероприятий. Наличие оболочечных и очаговых неврологических симптомов, часто в сочетании с пароксизмальной неврологической симптоматикой, делает необходимым проведение

дифференциальной диагностики с субарахноидальным кровоизлиянием, менингитом и менингоэнцефалитом и рядом других заболеваний. При люмбальной пункции у этих пациентов отмечается повышение ликворного давления до 280 мм вод. ст., в ликворе выявляются липаза, повышение уровня белка за счет бета-2-микроглобулина и основного белка миеллина и мононуклеарный плеоцитоз до 10–50 клеток, что указывает не только на выраженную демиелинизацию, но и на существенное повышение проницаемости ГЭБ [29]. Однако ПкрЭ может протекать и без выраженных изменений ликвора [24]. Психомоторное возбуждение, менингеальные симптомы, эпилептиформные приступы достаточно динамичны и исчезают по мере купирования панкреатической дисфункции [1, 34]. Заподозрить вторичность неврологических симптомов по отношению к поражению ПЖ помимо специфических соматических жалоб и данных анамнеза позволяют изменения лабораторных показателей, в первую очередь в виде повышения, иногда многократного, уровня амилазы и липазы в крови и моче [1, 8, 25]. У ряда пациентов выявляется повышение уровня трансаминаз и билирубина [20, 31, 35]. Существенную помощь в диагностике, особенно при стертости абдоминальных симптомов, может оказать визуализация органов брюшной полости [31].

Нейровизуализация может быть чрезвычайно полезна в верификации диагноза ПкрЭ. Причем предпочтительным методом является МРТ (особенно во FLAIR-режиме), позволяющая выявить часто встречающееся при ПкрЭ грубое диффузное двустороннее поражение белого вещества глубоких отделов, особенно в задних отделах полушарий головного мозга, в сочетании с церебральной атрофией, диффузными изменениями белого вещества моста и ножек мозжечка [8], в том числе и на фоне химиолечения по поводу аденокарциномы поджелудочной железы [13]. По мере улучшения состояния пациентов выраженность диффузных изменений белого вещества также уменьшается [9]. Кроме того, МРТ позволяет с чувствительностью 53 % и специфичностью 93 % выявить энцефалопатию Гайе–Вернике, нередко встречающуюся при ОП [6, 20]. Проведение нейropsychологического исследования при острой ПкрЭ зачастую затруднено из-за выраженных поведенческих и психических расстройств, а также снижения уровня сознания у пациентов [34]. В то же время повторные нейropsychологические исследования, проведенные у одних и тех же пациентов после рецидивов ОП, выявляют достоверное ухудшение когнитивных функций [24]. Электроэнцефалография не является информативной методикой для диагностики ПкрЭ. Выявляющиеся изменения в виде отсутствия либо неравномерности амплитуды альфа-ритма, а при тяжелом течении — нарастания количества полиморфных медленных волн, с тета-волнами практически по всем отведениям, как правило, без признаков латерализации, встречаются и при иных энцефалопатиях, развивающихся на фоне других соматических заболеваний [8, 23, 34]. Несмотря на свою неспецифичность, электроэнцефалография

может использоваться для оценки динамики течения ПкрЭ, поскольку при разрешении абдоминального процесса, как правило, происходит нормализация электрической активности головного мозга [34]. Амплитуда когнитивного вызванного потенциала Р300 снижается в передне-центральных и центральных областях коры, а латентность Р300 увеличивается в 37–44 % случаев [34]. Эти данные сходны с результатами, полученными у пациентов с циррозом печени, причем в 40 % случаев изменения Р300 выявлялись у пациентов без клинических проявлений печеночной энцефалопатии и без когнитивных нарушений, выявляемых при помощи психометрических тестов [7].

Следует отметить, что существенную помощь в диагностике энцефалопатий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, может оказать функциональная нейровизуализация, в частности позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Например, у пациентов с ПЭ по данным ПЭТ отмечается увеличение утилизации глюкозы в базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке, что согласуется с такими клиническими проявлениями этого состояния на ранних стадиях, как дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации, конструктивного праксиса, координации и темпа движений [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПкрЭ является грозным осложнением ОП, существенно утяжеляя течение и повышая летальность при этом заболевании. Поэтому чрезвычайно актуальной становится разработка диагностического алгоритма при подозрении на ПкрЭ, позволяющая максимально рано, возможно на доклинической стадии, выявить данное осложнение ОП, а возможно, и предикторы развития ПкрЭ, что, безусловно, позволит как можно раньше назначить патогенетическую терапию. Вероятно, данный диагностический алгоритм должен включать в себя не только хорошо известные клинические и лабораторные тесты, но и ряд параклинических и нейровизуализационных методик, в том числе методы функциональной нейровизуализации.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joyce A., Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy // *American Journal of Case Report*. 2008. No. 9. P. 399–403.
2. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Эпидемиологические и патогенетические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 2. С. 104–108.
3. Струценко А.А., Дамулин И.В., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Клинико-диагностические аспекты острой панкреатической энцефалопатии // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 3. С. 153–156.
4. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis // *American Family Physician*. 2007. Vol. 76, No. 11. P. 1679–1688.
5. Minhas P., Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with severe acute pancreatitis // *Chest*. 2020. Vol. 158, No. 4. P. A758. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.707
6. Sun G.H., Yang Y.S., Liu Q.S., Cheng L.F., Huang X.S. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 12, No. 26. P. 4224–4227. DOI: 10.3748/wjg.v12.i26.4224
7. Hollerbach S., Kullmann F., Fründ R., et al. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy – topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment // *Hepatogastroenterology*. 1997. Vol. 44, No. 16. P. 1002–1012.
8. Ruggieri R.M., Lupo L., Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature // *Neurological Sciences*. 2002. Vol. 23, No. 4. P. 203–205. DOI: 10.1007/s100720200063
9. Ohkubo T., Shiojiri T., Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy // *Journal of Neurology*. 2004. Vol. 251, No. 4. P. 476–478. DOI: 10.1007/s00415-004-0365-8
10. Sharma V., Sharma R., Rana S.S., Bhasin D.K. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterix // *Journal of Pancreas*. 2014. Vol. 15, No. 4. P. 383–384.
11. Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. Oxford: Health press, 2006. 128 p.
12. Abraham C., Hart J., Locke S.M., Baker A.L. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008. Vol. 5, No. 3. P. 172–176. DOI: 10.1038/ncpgasthep1055
13. Symeonidis D.G., Liatsos A.D., Mazlimoglou E.K., Geraki E.C., Kosmas C. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with oxaliplatin use for pancreatic adenocarcinoma // *Case Reports in Oncology*. 2021. Vol. 14, No. 2. P. 838–844. DOI: 10.1159/000515076
14. Tenenbein M.S., Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose // *Pediatric Emergency Care*. 2005. Vol. 21, No. 10. P. 675–676. DOI: 10.1097/01.pec.0000181419.49106.ec
15. Carnovale A., Rabitti P.G., Manes G., et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? // *Journal of Pancreas*. 2005. No. 6. P. 438–444.
16. Ramanathan R.S., Ahluwalia T. Acute necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Journal of Academy of Medical Sciences*. 2012. Vol. 2, No. 2. P. 85–87. DOI: 10.4103/2249-4855.118668
17. Tsai H.H., Hsieh C.H., Liou C.W., et al. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature // *Pancreas*. 2005. Vol. 30, No. 3. P. 285–287. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157387.15898.73
18. Akwe J.A., Westney G.E., Fongeh T.S. Pancreatic encephalopathy // *American Journal of Case Reports*. 2008. No. 9. P. 399–403.
19. Arana-Guajardo A.C., Cámara-Lemarroy C.R., Rendón-Ramírez E.J., Jaquez-Quintana J.F., Galakza-Delgado D.A. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis // *Journal of Pancreas*. 2012. Vol. 13, No. 1. P. 104–107.
20. Raraty M.G., Murphy J.A., Mcloughlin E., et al. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis // *Scandinavian Journal of Surgery*. 2005. Vol. 94, No. 2. P. 89–96. DOI: 10.1177/145749690509400202
21. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metabolic Brain Diseases*. 2002. No. 17. P. 221–227.
22. Farkas C., Matton J., Nagy Z., et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin-6 // *Neuroscience Letters*. 1998. Vol. 242, No. 3. P. 147–150. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00060-3
23. Sharf B., Bental E. Pancreatic encephalopathy // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1971. Vol. 34, No. 3. P. 357–361. DOI: 10.1136/jnnp.34.3.357
24. Zhang X.P., Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2007. Vol. 6, No. 2. P. 134–140.
25. Lekhra O.P., Maheshwari A., Rathore Y., Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy — a rare case // *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013. Vol. 6, No. 2. P. 41–43. DOI: 10.9790/0853-0624143
26. Banks P.A., Freeman M.L. Practice guidelines in acute pancreatitis // *American Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 101, No. 10. P. 2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
27. Aufenanger J., Samman M., Quintel M., et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002. Vol. 40, No. 3. P. 293–297. DOI: 10.1515/cclm.2002.046
28. Li Z.Y., Hu Y.L., Zhao Y.R. Pancreatic encephalopathy // *Chinese Journal Hepatobiliary Surgery*. 1999. No. 5. P. 142–143.
29. Jin S.L., Song X.W., Gu H.G., et al. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy // *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2000. No. 8. P. 721–722.
30. Basit S., Elsas T., Kvistad K.A., Høvsøien L.S. Wernicke's encephalopathy because of pancreatitis in a young boy // *Acta Ophthalmologica*. 2011. Vol. 89, No. 8. P. 656–657. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02033.x
31. Pandol S.J. Acute pancreatitis // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005. Vol. 21, No. 5. P. 538–543. DOI: 10.1097/01.mog.0000174221.92708.50
32. Guardia S.N., Bilbao J.M., Murray D., Warren R.E., Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1989. No. 113. P. 503–506.
33. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis // *Gut*. 2004. Vol. 53, No. 9. P. 1340–1344. DOI: 10.1136/gut.2004.039883

34. Ding X, Liu C.A., Gong J.P., et al. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis // *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2004. Vol. 3, No. 4. P. 608–611.
35. Riggio O., Efrati C., Masini A., Angeloni S., Merli M. Is hyperammonemia really the true cause of altered neuropsychology, brain

MR spectroscopy and magnetization transfer after an oral amino acid load in cirrhosis? // *Hepatology*. 2003. Vol. 38, No. 3. P. 777. DOI: 10.1053/jhep.2003.50388

## REFERENCES

- Joyce A, Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *American Journal of Case Report*. 2008;(9):399–403.
- Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. Epidemiological and pathogenetic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Medical Journal*. 2016;22(2):104–108.
- Strutsenko AA, Damulin IV, Mazurchik NV, Ogurtsov PP. Clinical and diagnostic aspects of acute pancreatic encephalopathy. *Russian Medical Journal*. 2016;22(3):153–156.
- Nair RJ, Lawler L, Miller MR. Chronic pancreatitis. *American Family Physician*. 2007;76(11):1679–1688.
- Minhas P, Brown B. Pancreatic encephalopathy and cerebral hemorrhage in patient with severe acute pancreatitis. *Chest*. 2020;158(4):A758. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.707
- Sun GH, Yang YS, Liu QS, Cheng LF, Huang XS. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(26):4224–4227. DOI: 10.3748/wjg.v12.i26.4224
- Hollerbach S, Kullmann F, Fründ R, et al. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy – topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(16):1002–1012.
- Ruggieri RM, Lupo L, Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. *Neurological Sciences*. 2002;23(4):203–205. DOI: 10.1007/s100720200063
- Ohkubo T, Shiojiri T, Matsunaga T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy. *Journal of Neurology*. 2004;251(4):476–478. DOI: 10.1007/s00415-004-0365-8
- Sharma V, Sharma R, Rana SS, Bhasin DK. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis. *Journal of Pancreas*. 2014;15(4):383–384.
- Neoptolemos JP, Bhutani MS. *Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract*. Oxford: Health press; 2006. 128 p.
- Abraham C, Hart J, Locke SM, Baker AL. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2008;5(3):172–176. DOI: 10.1038/ncpgasthep1055
- Symeonidis DG, Liatsos AD, Mazlimoglou EK, Geraki EC, Kosmas C. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with oxaliplatin use for pancreatic adenocarcinoma. *Case Reports in Oncology*. 2021;14(2):838–844. DOI: 10.1159/000515076
- Tenenbein MS, Tenenbein M. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose. *Pediatric Emergency Care*. 2005;21(10):675–676. DOI: 10.1097/01.pec.0000181419.49106.ec
- Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *Journal of Pancreas*. 2005;(6):438–444.
- Ramanathan RS, Ahluwalia T. Acute necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of Academy of Medical Sciences*. 2012;2(2):85–87. DOI: 10.4103/2249-4855.118668
- Tsai HH, Hsieh CH, Liou CW, et al. Encephalopathy and acute axonal sensorimotor polyneuropathy following acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Pancreas*. 2005;30(3):285–287. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157387.15898.73
- Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *American Journal of Case Reports*. 2008;(9):399–403.
- Arana-Guajardo AC, Cámara-Lemarrooy CR, Rendón-Ramírez EJ, Jaquez-Quintana JF, Galakza-Delgado DA. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis. *Journal of Pancreas*. 2012;13(1):104–107.
- Raraty MG, Murphy JA, Mcloughlin E, et al. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2005;94(2):89–96. DOI: 10.1177/145749690509400202
- Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metabolic Brain Diseases*. 2002;(17):221–227.
- Farkas C, Matton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin-6. *Neuroscience Letters*. 1998;242(3):147–150. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00060-3
- Sharf B, Bental E. Pancreatic encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1971;34(3):357–361. DOI: 10.1136/jnnp.34.3.357
- Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2007;6(2):134–140.
- Lekhra OP, Maheshwari A, Rathore Y, Athale S. Page postpartum pancreatic encephalopathy – a rare case. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013;6(2):41–43. DOI: 10.9790/0853-0624143
- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2379–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
- Aufenanger J, Samman M, Quintel M, et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2002;40(3):293–297. DOI: 10.1515/cclm.2002.046
- Li ZY, Hu YL, Zhao YR. Pancreatic encephalopathy. *Chinese Journal Hepatobiliary Surgery*. 1999;(5):142–143.
- Jin SL, Song XW, Gu HG, et al. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2000;(8):721–722.
- Basit S, Elsas T, Kvistad KA, Høsoien LS. Wernicke's encephalopathy because of pancreatitis in a young boy. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89(8):656–657. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.02033.x
- Pandol SJ. Acute pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005;21(5):538–543. DOI: 10.1097/01.mog.0000174221.92708.50
- Guardia SN, Bilbao JM, Murray D, Warren RE, Sweet J. Fat embolism in acute pancreatitis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1989;(113):503–506.

- 33.** Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340–1344. DOI: 10.1136/gut.2004.039883
- 34.** Ding X, Liu CA, Gong JP, et al. Pancreatic encephalopathy in 24 patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2004;3(4):608–611.

- 35.** Riggio O, Efrati C, Masini A, Angeloni S, Merli M. Is hyperammonemia really the true cause of altered neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer after an oral amino acid load in cirrhosis? *Hepatology*. 2003;38(3):777. DOI: 10.1053/jhep.2003.50388

## ОБ АВТОРАХ

\***Алла Анатольевна Струценко**, канд. мед. наук;  
адрес: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9758-8087>;  
eLibrary SPIN: 4238-4634; e-mail: [mapachemedico@gmail.com](mailto:mapachemedico@gmail.com)

**Игорь Владимирович Дамулин**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>;  
eLibrary SPIN: 2614-7850; Scopus Author ID: 6604012934;  
e-mail: [damulin\\_igor@mail.ru](mailto:damulin_igor@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Alla A. Strutsenko**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9758-8087>;  
eLibrary SPIN: 4238-4634; e-mail: [mapachemedico@gmail.com](mailto:mapachemedico@gmail.com)

**Igor V. Damulin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>;  
eLibrary SPIN: 2614-7850; Scopus Author ID: 6604012934;  
e-mail: [damulin\\_igor@mail.ru](mailto:damulin_igor@mail.ru)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83626>

## COVID-19-ассоциированный инсульт: опыт Краевой клинической больницы г. Красноярск

© С.В. Прокопенко<sup>1, 2</sup>, Н.В. Исаева<sup>1, 2</sup>, А.Ф. Безденежных<sup>1, 2</sup>, Г.Ю. Алексеевич<sup>1, 2</sup>,  
Е.В. Лукьянова<sup>2</sup>, М.К. Медведева<sup>2</sup>, И.С. Вебер<sup>2</sup>, М.И. Северина<sup>2</sup>, И.А. Казадаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

В литературе активно обсуждаются механизмы влияния новой коронавирусной инфекции на нервную систему, приводящие к различным неврологическим осложнениям, в частности к развитию инсультов, а также особенности течения и прогноза этого заболевания при COVID-19. Целью исследования было сравнение клинических исходов у пациентов с инсультом в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 и без нее. Ретроспективно была проанализирована случайная выборка пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (50 чел.). Контрольная группа состояла из 49 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, не переносивших COVID-19. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, доле типов и подтипов инсульта, латерализации очага и шкале Рэнкин до заболевания. Полученные результаты показали, что сахарный диабет более чем в 2 раза чаще встречался у пациентов с инсультом в сочетании с COVID-19 (16 %) в сравнении с контролем (7 %). Атеросклероз брахиоцефальных артерий преобладал у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения без COVID-19 (88 %). Летальность пациентов с инсультом и COVID-19 была выше (22 %), чем пациентов с инсультом без данной инфекции (6 %). Вместе с тем у пациентов без сочетания с COVID-19 наблюдалась более выраженная инвалидизация по шкале Рэнкин, что соответствовало трем баллам (умеренное нарушение жизнедеятельности), в то время как пациенты с COVID-19 в среднем выписывались с двумя баллами по шкале Рэнкин (легкое нарушение жизнедеятельности). Возможно, это связано с тем, что инфекция SARS-CoV-2 чаще приводила к летальному исходу пациентов с более тяжелым инсультом и, таким образом, выжившие пациенты имели более легкие нарушения жизнедеятельности. Можно предполагать, что при большем размере выборок данные различия будут нивелированы. Таким образом, проведенное исследование подтверждает данные о том, что ассоциация инсульта с COVID-19 значительно ухудшает клинические исходы инсульта (2 табл., библиография: 10 ист.).

**Ключевые слова:** ангионеврология; инсульт; летальность; неврологические осложнения; COVID-19; SARS-CoV-2; шкала Рэнкин.

### Как цитировать:

Прокопенко С.В., Исаева Н.В., Безденежных А.Ф., Алексеевич Г.Ю., Лукьянова Е.В., Медведева М.К., Вебер И.С., Северина М.И., Казадаева И.А. COVID-19-ассоциированный инсульт: опыт Краевой клинической больницы г. Красноярск // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 79–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83626>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83626>

# COVID-19-associated stroke: experience of Regional clinical hospital Krasnoyarsk city

© Semen V. Prokopenko<sup>1, 2</sup>, Natalya V. Isayeva<sup>1, 2</sup>, Anna F. Bezdeneznykh<sup>1, 2</sup>, Galina Yu. Alekseevich<sup>1, 2</sup>, Elena V. Lukianova<sup>2</sup>, Mariya K. Medvedeva<sup>2</sup>, Ivan S. Veber<sup>2</sup>, Marina I. Severina<sup>2</sup>, Inna A. Kazadayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> Regional clinical hospital, Krasnoyarsk, Russia

Mechanisms of the impact of the new coronavirus infection on nervous system that leads to various neurological complications, including strokes, and disease patterns and prognosis for stroke patients with COVID-19 are actively discussed in the literature. The aim of the research was a comparison of clinical outcomes in stroke patients with SARS-CoV-2 infection and without. Random sampling of patients with stroke and laboratory-confirmed coronavirus infection SARS-CoV-2 (50 patients) was analyzed retrospectively. The control group consisted of 49 patients with stroke who did not have COVID-19. Patients in both groups were comparable by age, sex, rate of variation and type of stroke, localization of stroke and rating on the Rankin scale before the disease. The results showed that diabetes mellitus significantly more often (more than twice) occurred in stroke patients with COVID-19 (16%) in comparison with the control (7%). Atherosclerosis of brachiocephalic arteries prevailed in acute stroke patients without COVID-19 (88%). The mortality rate in acute stroke patients with COVID-19 was higher (22%) than among those without this infection (6%). At the same time, patients without a combination with COVID-19 had more severe disability on the Rankin scale – three points (moderate disability) – while patients with COVID-19 were discharged with two points on the Rankin scale (slight disability). Probably, this is since SARS-CoV-2 infection more often led to the lethal outcome in patients with more severe stroke and the survived patients were less disabled. Probably in increased samples these differences will be reversed. Thus, this research confirmed data that the association of stroke and COVID-19 significantly worsens clinical outcomes of stroke (2 tables, bibliography: 10 refs).

**Keywords:** angioneurology; COVID-19; mortality; neurological complications; Rankin scale; SARS-COV-2; stroke.

**To cite this article:**

Prokopenko SV, Isayeva NV, Bezdeneznykh AF, Alekseevich GYu, Lukianova EV, Medvedeva MK, Veber IS, Severina MI, Kazadayeva IA. COVID-19-associated stroke: experience of Regional clinical hospital Krasnoyarsk city. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):79–85. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83626>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диагностики и лечения инсульта обусловлена его значительным распространением в современном мире. По данным разных стран, число случаев составляет от 1 до 4 на 1000 населения в год. При этом указывается, что заболеваемость и смертность остаются на высоком уровне во всем мире. Только в России ежегодно регистрируется более 450 тыс. инсультов, 70–85 % из которых — ишемические [1]. По данным мировых авторов, Инвалидизация пациентов в результате перенесенного инсульта достигает 40 %, и занимает 1-е место среди других заболеваний [2].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 все большее внимание уделяется неврологическим проявлениям COVID-19. Так, по данным авторов из разных частей света, SARS-CoV-2 помимо пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является причиной таких осложнений, как энцефалопатия, энцефалит и менингоэнцефалит, острые демиелинизирующие поражения, синдром Гийена–Барре, а также острые нарушения мозгового кровообращения, среди которых значительно преобладают ишемические инсульты [3].

По данным ретроспективного обсервационного анализа, проведенного на базе Union Hospital (г. Ухань, Китай) и включавшего 221 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19, частота развития ишемического инсульта составила 5 % (11 пациентов), тромбоза венозного синуса — 0,5 % (1 пациент), кровоизлияния в мозг — 0,5 % (1 пациент) [4]. А по результатам нью-йоркского исследования, включавшего 3556 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, число случаев ишемического инсульта составило 0,9 % (32 пациента) [5].

В связи с этим активно обсуждаются механизмы влияния COVID-19 на нервную систему, приводящие к различным неврологическим осложнениям, в частности к развитию инсультов, а также особенности течения и прогноза этого заболевания при COVID-19. В литературе основная роль в развитии COVID-ассоциированных инсультов отводится эндотелиальной дисфункции и ее системным проявлениям, включая гиперкоагуляцию и тромботические осложнения. Так, тяжелое течение инфекции с пневмонией и ОРДС приводит к гипоксии и окислительному стрессу, что способствует развитию мультисистемного воспаления, сдвигу гемостаза в прокоагулянтную сторону и нарушениям в микроциркуляторном русле. Другой причиной патологии эндотелия является чрезмерный иммунный ответ организма, проявляющийся гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма», активацией макрофагов, лимфоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и преобладанием коагулирующих факторов над антикоагулянтами. В результате такого каскада событий нарастает гипоксия тканей, развиваются микро- и макроангиопатии, тромбозы и, как следствие,

повышается риск инсульта [6]. Кроме того, имеющиеся у пациентов коморбидные состояния, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, также повышают риск развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). В результате проведенного метаанализа сопутствующих заболеваний при COVID-19 установлено, что артериальная гипертензия присутствовала в 21,1 % случаев; диабет — в 9,7; сердечно-сосудистые заболевания и патология дыхательной системы имели место у 8,4 и 1,5 % пациентов соответственно [7]. COVID-19 вызывает декомпенсацию данных факторов риска и усугубляет эндотелиальную дисфункцию, которая является общей чертой этих состояний, что также приводит к гиперкоагуляции и тромбообразованию, существенно увеличивая риск цереброваскулярных осложнений.

При этом изначально новая коронавирусная инфекция у пациентов с ОНМК может протекать бессимптомно, а характерные для COVID-19 признаки могут развиваться в процессе госпитализации [8].

Таким образом, клинические особенности сочетания новой коронавирусной инфекции и цереброваскулярной патологии являются важным аспектом в практической деятельности и требуют дальнейшего изучения.

*Цель настоящего исследования* — сравнить клинические исходы пациентов с инсультом в сочетании с инфекцией COVID-19 и без нее.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Краевой клинической больницы г. Красноярск (главный врач Е.Е. Корчагин). Ретроспективно была проанализирована случайная выборка пациентов с ОНМК и лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. В выборку включено 50 чел., их средний возраст составил 66,4 года (минимальный 38 лет, максимальный 92 года, 66 [59; 71] Me [25 %; 75 %]). Среди них пациенты женского пола составили 48 % (24 человека), пациенты мужского пола — 52 % (26 человек). Ишемический инсульт был диагностирован в 80 % случаев; геморрагический — в 16; транзиторная ишемическая атака — в 4 %. По локализации инсульта данные распределились следующим образом: бассейн левой средней мозговой артерии (СМА) — 38 % пациентов; вертебрально-базиллярный бассейн (ВББ) — 30; бассейн правой СМА — 28; субарахноидальное кровоизлияние (САК) — 4 % пациентов. Время между началом ОНМК и лабораторным подтверждением COVID-19 составило в среднем 3,5 дня [4; 7]. У 20 % (10 чел.) пациентов диагноз ОНМК был выставлен до начала симптоматики и получения положительного мазка; у 46 % (23 чел.) — в день госпитализации с диагнозом инсульт, а у 34 % пациентов ОНМК случилось то время, когда они находились на лечении. В 24 % случаев (12 чел.) отмечалось тяжелое течение COVID-19, средняя степень тяжести была выявлена

у 54 % пациентов (27 чел.), легкое течение инфекционного процесса наблюдалось у 11 чел. (22 %). При этом по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки объем поражения легких, соответствующий КТ-1 (менее 25 % поражения легких), наблюдался в 28 % случаев (14 пациентов); КТ-2 (25–50 % поражения легочной ткани) было диагностировано у 12 пациентов (24 %); 50–75 % поражения легочной ткани (КТ-3) было выявлено в 12 % случаев (6 пациентов); более 75 % объема поражения легких, что соответствует КТ-4, диагностировано в 10 % случаев (5 чел.); у 11 пациентов (22 %) изменений в легких выявлено не было (КТ-0).

Контрольная группа состояла из 49 пациентов с ОНМК, не переносивших COVID-19. Для исключения влияния вероятных ложноотрицательных тестов выборка была сделана за период до пандемии. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (69 [63; 72]), полу, доле типов и подтипов инсульта, латерализации очага и шкале Рэнкин до заболевания (0 [0; 1] Me [25 %; 75 %]). Пациенты женского пола составили 53 % (26 чел.), мужского — 47 % (23 чел.). В 80 % случаев был диагностирован ишемический инсульт, в 16 % — геморрагический инсульт, в 4 % случаев — транзиторная ишемическая атака. По результатам нейровизуализации инсульт в ВББ был выявлен в 20 % случаев; в бассейне левой СМА — в 48 %; локализация в бассейне правой СМА наблюдалась у 28 % пациентов; субарахноидальное кровоизлияние — 4 %.

Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Тип распределения оценивался с помощью критерия Shapiro–Wilk. В соответствии с типом распределения большинства данных использовались непараметрические статистические методы. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей, качественные — в виде доли. Для оценки достоверности изменений в каждой группе после лечения использовался Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p < 0,05$ . Для сравнения результатов между группами

применялся критерий Mann–Whitney  $U$ -Test,  $p < 0,05$ . Для сравнения групп по качественным признакам применялись  $\chi^2$  и критерий Фишера,  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах были проанализированы факторы риска инсульта. Обнаружено, что гипертоническая болезнь была самым частым из них и имела одинаковую распространенность в обеих группах (94 и 98 % соответственно). Также частым фактором риска был атеросклероз брахиоцефальных артерий. В группе пациентов, перенесших COVID-19, он был выявлен в 60 % случаев (30 чел.), а в контрольной группе статистически достоверно чаще — в 88 % случаев (43 чел.) ( $\chi^2 = 9,84$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,002$ ). При этом предшествующие транзиторные ишемические атаки до инсульта почти в два раза чаще наблюдались в основной группе с частотой 22 % в сравнении с контролем 12 %, хотя различия оставались статистически не значимыми ( $\chi^2 = 1,66$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,2$ ). Сахарный диабет как фактор риска инсульта значимо превалировал в группе пациентов с сопутствующей COVID-19 (16 %) в сравнении с контролем (7 %) ( $\chi^2 = 4,35$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,037$ ). Фибрилляция предсердий в обеих группах была выявлена у одинакового количества пациентов (22 %). Это, вероятно, обусловлено тем, что группы были сопоставимы по подтипам инсульта. Ишемическая болезнь сердца (острый инфаркт миокарда в анамнезе или стенокардия) в группе пациентов с COVID-19 наблюдалась в 48 % случаев, в то время как у пациентов без данной инфекции она выявлялась в 31 % случаев ( $\chi^2 = 3,13$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,077$ ).

Клиническая картина и тяжесть пациентов в дебюте инсульта в целом не отличались между группами. При сравнении результатов шкал NIHSS, комы Глазго, Рэнкин и Ривермид при поступлении статистически значимых различий не обнаружено (табл. 1).

**Таблица 1.** Значение количественных шкал в основной и контрольной группах при поступлении и выписке

Шкала	Основная группа, Me [25 %; 75 %]	Wilcoxon Matched Pairs Test	Контрольная группа, Me [25 %; 75 %]	Wilcoxon Matched Pairs Test	Mann–Whitney $U$ -Test
Глазго	15 [13; 15]		15 [15; 15]		0,213
NIHSS поступление	4,5 [2; 14]	0,122	6 [3; 12]	0,001*	0,685
NIHSS выписка	2,5 [1; 7]		4 [1; 9]		0,406
Ривермид поступление	1 [1; 6]	0,001*	2 [1; 7]	<0,0001*	0,449
Ривермид выписка	7 [3; 14]		7 [2; 14]		0,688
Рэнкин поступление	4 [3; 4]	<0,0001*	4 [3; 4]	<0,0001*	0,986
Рэнкин выписка	2 [0; 3]		3 [1; 4]		0,049*
Продолжительность госпитализации	18 [10; 28]		12 [8; 25]		0,127

\* $p < 0,05$

**Таблица 2.** Частота встречаемости очаговой неврологической симптоматики в основной и контрольной группах

Очаговая неврологическая симптоматика	Основная группа (количество наблюдений)		Контрольная группа (количество наблюдений)		Критерий $\chi^2$ /Фишера
	Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)	
Двигательные нарушения	36	72	35	71	0,95
Афазия	12	24	17	35	0,24
Парез лицевого нерва	16	32	11	22	0,28
Гипестезия	12	24	12	24	1,0
Вестибуло-атактические нарушения	13	26	14	29	0,77
Судорожный синдром	4	8	2	4	0,7 (Фишера)
Бульбарные нарушения	16	32	17	35	0,8
Глазодвигательные нарушения	3	6	10	20	0,034*
Психомоторное возбуждение	4	8	0	0	0,118 (Фишера)
Экстрапирамидные симптомы	0	0	3	6	0,116 (Фишера)
Неглект-синдром	3	6	3	6	1,0
Нарушение функции тазовых органов	1	2	0	0	1,0 (Фишера)

\* $p < 0,05$ 

По структуре очаговой неврологической симптоматики группы значительно отличались только по встречаемости глазодвигательных нарушений (табл. 2). В контрольной группе глазодвигательные нарушения наблюдались в 20 % случаев против 6 % в основной ( $\chi^2 = 4,5$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,034$ ). Стоит отметить, что в группе пациентов с новой коронавирусной инфекцией в 8 % случаев отмечалось психомоторное возбуждение, которое не было зафиксировано в контрольной ( $\chi^2 = 0,043$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,12$ ).

При сравнении результатов при поступлении и выписке в контрольной группе пациенты с инсультом в среднем показали положительную динамику по всем шкалам (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $*p < 0,05$ ). В основной группе аналогичная ситуация наблюдалась только по шкалам Ривемид и Рэнкин (табл. 1). Обнаружено, что у пациентов с сочетанием инсульта и COVID-19 улучшение показателей по шкале инсульта NIHSS статистически не значимо (Wilcoxon Matched Pairs Test,  $p = 0,122$ ).

В то же время при анализе исходов между выборками не обнаружено значимых различий по шкале тяжести инсульта NIHSS и индексу мобильности Ривермид при выписке. Однако получено статистически достоверное различие между группами по шкале Рэнкин при выписке на 1 балл (Mann–Whitney  $U$  Test,  $p < 0,05$ ). Несмотря на сопутствующее заболевание COVID-19, продолжительность госпитализации в группах также статистически не отличалась (табл. 1). Неврологический дефицит при выписке сохранялся у 78 % пациентов с COVID-19 и у 63 % пациентов контрольной группы, но эти различия не являлись статистически значимыми ( $\chi^2 = 2,59$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,1$ ). Летальность была выше у пациентов с инсультом

и подтвержденной инфекцией вируса SARS-CoV-2 и составила 22 %, в контрольной группе пациентов с инсультом летальность зафиксирована на уровне 6 % ( $\chi^2 = 5,14$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,023$ ).

## ВЫВОДЫ

Проводилось сравнение факторов риска и исходов ОНМК у пациентов с сопутствующей коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и без нее. Результаты некоторых предыдущих исследований не показали различий при анализе факторов риска в аналогичных группах (кроме негроидной расы) [9]. В данном исследовании обнаружено, что сахарный диабет значительно чаще встречался у пациентов с инсультом в сочетании с COVID-19. Очевидно, этот факт можно объяснить ролью эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-ассоциированного инсульта [9]. Атеросклероз брахиоцефальных артерий преобладал у пациентов с ОНМК без COVID-19.

Пациенты в остром периоде инсульта и COVID-19 погибали чаще (22 %), чем пациенты с инсультом и без данной инфекции (6 %). Необходимо отметить, что этот показатель практически совпадает с количеством тяжелых форм течения COVID-19 (24 %). Полученные данные не совсем соответствуют ранее опубликованным исследованиям, в которых уровень госпитальной летальности пациентов с инсультом независимо от наличия COVID-19 в обеих выборках был примерно на уровне 20 %, что в целом соответствует общей статистике госпитальной летальности в остром периоде инсульта [10]. В свою очередь, справедливо ожидать более низкого уровня летальности в период

госпитализации (6 %) в региональном сосудистом центре по сравнению с данными из лечебных учреждений разного уровня специализации.

Следует отметить, что при выписке у пациентов с ОНМК без сочетания с COVID-19 наблюдалась более выраженная инвалидизация по шкале Рэнкин, соответствующая трем баллам (умеренное нарушение жизнедеятельности), в то время как пациенты с новой коронавирусной инфекцией в среднем выписывались с двумя баллами по шкале Рэнкин (легкое нарушение жизнедеятельности). Возможно, это связано с тем, что инфекция SARS-CoV-2 чаще приводила к летальному исходу пациентов с более тяжелым инсультом и, таким образом, выжившие пациенты имели более легкие нарушения жизнедеятельности. Можно предполагать, что при большем размере выборок данные различия будут нивелированы. По данным других исследований, более выраженный уровень инвалидизации зафиксирован, наоборот, в группе пациентов, где инсульт сочетался с COVID-19 [10].

Таким образом, настоящее исследование подтверждает данные о том, что сочетание инсульта и COVID-19 ассоциировано с более высоким процентом летальных

исходов. Стоит отметить, что, несмотря на пандемию, экстренная помощь в условиях Краевой клинической больницы г. Красноярска оказывалась всем пациентам с ОНМК независимо от наличия или отсутствия COVID-19 в полном соответствии со стандартами, включая проведение тромболитической терапии и механической реканализации по показаниям.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярска.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., и др. Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 12 (2). С. 78–86. DOI: 10.17116/jnevro201711712278-86
2. Андреев В.В., Подунов А.Ю., Лапин Д.С., и др. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19 (3). С. 46–56. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56
3. Vogrig A., Gigli G.L., Bna C., Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics // *Neuroscience Letters*. 2021. No. 743. P. 135564. DOI: 10.1016 / j.neulet.2020.135564
4. Cai Q., Huang D., Ou P., et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. // *Allergy*. 2020. No. 75 (7). P. 1742–1752. DOI: 10.1111/all.14309
5. Yaghi S., Ishida K., Torres J., et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // *Stroke*. 2020. No. 7 (51). P. 2002–2011. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
6. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь // Медицинский совет. 2020. № 8. С. 18–25. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27
7. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. 2020. № 30 (5). С. 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
8. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617
9. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. методические рекомендации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
10. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W., et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. An Analysis of 27 676 Patients // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 3. P. 905–912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786

## REFERENCES

1. Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, et al. Modern strategies of protection of hypoxic-ishemic brain damage. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;117(12(2)):78–86. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711712278-86
2. Andreev VV, Podunov AY, Lapin DS, et al. Clinical and pathogenetic features of cerebral stroke in patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(3):46–56. (In Russ.) DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56
3. Vogrig A, Gigli GL, Bna C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience Letters*. 2021;743:135564. DOI: 10.1016 / j.neulet.2020.135564
4. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020;75(7):1742–1752. DOI: 10.1111/all.14309
5. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;7(51):2002–2011. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335

6. Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, et al. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(8):18–25. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-20-27
7. Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya*. 2020;30(5): 688–699. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
8. Gusev EI, Martynov MYu, Boiko AN, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20201200617
9. Zaytsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms of the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital: guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
10. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3): 905–912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786

## ОБ АВТОРАХ

**Семен Владимирович Прокопенко**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>;  
eLibrary SPIN: 1279-7072; Web of Science  
ResearcherID: L-4476-2014; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

**Наталья Викторовна Исаева**, докт. мед. наук, профессор,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>;  
eLibrary AuthorID: 738873; Web of Science  
ResearcherID: F-2358-2016; e-mail: nv\_isaeva@mail.ru

\***Анна Федоровна Безденежных**, канд. мед. наук;  
адрес: Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А, 660022;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-781X>;  
eLibrary SPIN: 2127-3059; Web of Science  
ResearcherID: AAC-3491-2020; Scopus Author ID: 57192955120;  
e-mail: bezdenezhnih\_af@mail.ru

**Галина Юрьевна Алексеич**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-2554>;  
eLibrary SPIN: 5334-0769; Web of Science  
ResearcherID: AAC-5118-2020; Scopus Author ID: 57194640090;  
e-mail: elizarova\_galya@mail.ru

**Елена Валентиновна Лукьянова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9186-9753>;  
e-mail: a.luk@mail.ru

**Мария Константиновна Медведева**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1064-7476>;  
e-mail: 14Rozza@mail.ru

**Иван Сергеевич Вебер**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-3270>;  
e-mail: vanyatka86@gmail.com

**Марина Игоревна Северина**;  
e-mail: barsukova94@gmail.com

**Инна Александровна Казадаева**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6976>;  
Scopus Author ID: 57206848179; e-mail: inna.alex913@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Semen V. Prokopenko**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>;  
eLibrary SPIN: 1279-7072; Web of Science  
ResearcherID: L-4476-2014; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

**Natalya V. Isayeva**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>;  
eLibrary AuthorID: 738873; Web of Science  
ResearcherID: F-2358-2016; e-mail: nv\_isaeva@mail.ru

\***Anna F. Bezdeneznykh**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: Krasnoyarsk, Partizana Jeleznyaka street, 3A, 660022;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-781X>;  
eLibrary SPIN: 2127-3059; Web of Science  
ResearcherID: AAC-3491-2020; Scopus Author ID: 57192955120;  
e-mail: bezdenezhnih\_af@mail.ru

**Galina Yu. Alekseevich**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-2554>;  
eLibrary SPIN: 5334-0769; Web of Science  
ResearcherID: AAC-5118-2020; Scopus Author ID: 57194640090;  
e-mail: elizarova\_galya@mail.ru

**Elena V. Lukianova**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9186-9753>;  
e-mail: a.luk@mail.ru

**Mariya K. Medvedeva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1064-7476>;  
e-mail: 14Rozza@mail.ru

**Ivan S. Veber**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-3270>;  
e-mail: vanyatka86@gmail.com

**Marina I. Severina**;  
e-mail: barsukova94@gmail.com

**Inna A. Kazadayeva**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6976>;  
Scopus Author ID: 57206848179; e-mail: inna.alex913@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

# Дополнительные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Гиперкоагуляционный синдром

© С.В. Коломенцев<sup>1</sup>, Е.И. Шерматюк<sup>1</sup>, Н.В. Цыган<sup>1</sup>, И.А. Вознюк<sup>1, 2</sup>, С.Н. Янишевский<sup>1, 3</sup>,  
М.М. Одинак<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Риск развития ишемического инсульта у находящихся на стационарном лечении пациентов выше, чем в целом в популяции. Это объясняется как большей коморбидностью стационарных пациентов, так и наличием дополнительных факторов риска, наиболее изученными из которых являются ятрогенные вмешательства. При этом вероятность развития ишемического инсульта тем выше, чем больше факторов риска имеет пациент. Важным звеном патогенеза внутригоспитального ишемического инсульта является активация системы гемостаза, являющаяся облигатным следствием типового патологического процесса, лежащим в основе заболеваний и травм, приведших к госпитализации: кровопотери, воспаления, механического повреждения тканей, обезвоживания и т. д. В иностранной литературе данное состояние относят к группе приобретенных тромбофилий, в отечественной литературе большее распространение получил термин гиперкоагуляционный синдром. В патогенезе гиперкоагуляционного синдрома важную роль могут играть ятрогенные воздействия. Он характеризуется повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без развития острого тромбоза. Гиперкоагуляционный синдром редко оценивается в рутинной практике как фактор риска ишемического инсульта, однако может выступать как дополнительным, так и основным фактором риска развития всех подтипов ишемического инсульта (по классификации TOAST), включая концепцию ESUS. В связи с этим в его структуре целесообразно выделять хронический (имевшийся до госпитализации в стационар: наследственный и/или приобретенный) и острый (ситуационный, развившийся вследствие основного заболевания, его осложнений или ятрогенного воздействия) гиперкоагуляционные синдромы. Для обозначения группы острых патологических состояний, предрасполагающих к развитию гиперкоагуляционного синдрома, системных и/или локальных тромботических осложнений, включая внутригоспитальный ишемический инсульт, и требующих повышенных профилактических мероприятий, представляется патогенетически обоснованным, понятным и удобным в употреблении использование термина «ситуационные гиперкоагуляционные состояния» (1 табл., библи.: 19 ист.).

**Ключевые слова:** антитромботическая профилактика; внутригоспитальный ишемический инсульт; гиперкоагуляционный синдром; острое нарушение мозгового кровообращения, периперационный инсульт; ситуационные гиперкоагуляционные состояния; ятрогенное воздействие.

#### Как цитировать:

Коломенцев С.В., Шерматюк Е.И., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Дополнительные факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Гиперкоагуляционный синдром // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

## Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome

© Sergey V. Kolomentsev<sup>1</sup>, Evgeniy I. Shermatyuk<sup>1</sup>, Nikolay V. Tsygan<sup>1</sup>, Igor A. Voznyuk<sup>1, 2</sup>, Stanislav N. Yanishevsky<sup>1, 3</sup>, Miroslav M. Odinak<sup>1</sup>, Igor V. Litvinenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

The risk of ischemic stroke in inpatients is higher than in the general population. This is due to both the greater comorbidity of inpatients and the presence of additional risk factors, the most studied of which are iatrogenic interventions. At the same time, the higher the probability of developing an ischemic stroke, the more risk factors the patient has. An important link in the pathogenesis of in-hospital ischemic stroke is the activation of the hemostasis system, which is an obligate consequence of a typical pathological process underlying diseases and injuries that led to hospitalization: blood loss, inflammation, mechanical tissue damage, dehydration, etc. In foreign literature, this condition is attributed to the group of acquired thrombophilia, in domestic literature the term hypercoagulation syndrome has become more widespread. Iatrogenic effects can also play an important role in the pathogenesis of hypercoagulation syndrome. It is characterized by increased readiness for thrombosis, clinical and laboratory signs of hypercoagulation, activation of various factors and components of coagulation, decreased fibrinolysis, but without the development of acute thrombosis. Hypercoagulation syndrome is rarely assessed in routine practice as a risk factor for ischemic stroke, however, it can act as an additional and main risk factor for the development of all subtypes of ischemic stroke (according to the TOAST classification), including the ESUS concept. In this regard, it is advisable to distinguish in its structure: chronic (existing before hospitalization: hereditary and/or acquired) and acute (situational, developed as a result of the underlying disease, its complications or iatrogenic effects) hypercoagulation syndromes. To designate a group of acute pathological conditions predisposing to the development of hypercoagulation syndrome, systemic and/or local thrombotic complications, including in-hospital ischemic stroke, and requiring increased preventive measures, it seems pathogenetically justified, understandable and convenient to use the term situational hypercoagulation conditions (1 table, bibliography: 19 refs).

**Keywords:** acute stroke; antithrombotic prevention; hypercoagulation syndrome; iatrogenic effects; in-hospital ischemic stroke; perioperative stroke; situational hypercoagulation conditions.

**To cite this article:**

Kolomentsev SV, Shermatyuk EI, Tsygan NV, Voznyuk IA, Yanishevsky SN, Odinak MM, Litvinenko IV. Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):87–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83627>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) — это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, развивающееся у пациентов во время госпитализации в стационар по поводу острого или хронического заболевания либо для выполнения лечебно-диагностической процедуры [1]. В отношении ВГИИ у пациентов хирургического профиля в литературе большее распространение получил термин «периоперационный инсульт», к которому относят инсульты, развившиеся во время или спустя 30 дней после оперативного вмешательства [2]. Риск развития ишемического инсульта у госпитализированных в стационар пациентов выше, чем в целом в популяции. Это объясняется как большей коморбидностью стационарных пациентов, так и наличием дополнительных факторов риска, наиболее изученными из которых являются диагностические и лечебные процедуры и операции. Состояния, приведшие к госпитализации в стационар (острые заболевания, декомпенсация хронической патологии, травмы), приводят к изменению системы гомеостаза и увеличивают риски развития конкурирующей соматической патологии, в том числе ишемического инсульта. Важным с точки зрения патогенеза ВГИИ является активация системы гемостаза, являющаяся облигатным следствием типового патологического процесса, лежащим в основе заболеваний и травм, приведших к госпитализации в стационар: кровопотери, воспаления, механического повреждения тканей, обезвоживания и т. д. В иностранной литературе данные состояния относят к группе приобретенных тромбофилий, в отечественной литературе большее распространение получил термин гиперкоагуляционный синдром (ГКС).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ

ГКС — достаточно строго очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза. К развитию ГКС в общей популяции предрасположены около 5 % внешне здоровых людей. ГКС выявляют у 25–35 % беременных, у 70–85 % лиц пожилого возраста (65–80 лет и старше). Так же как и для развития ВГИИ, для ГКС важную роль играют внешние воздействия: любое инвазивное медицинское вмешательство (хирургическая операция, особенно с применением аппаратов искусственного кровообращения, диагностическая манипуляция, процедура экстракорпорального очищения крови) несет потенциальные риски развития ГКС вследствие контакта крови с инородными материалами и поверхностями (протезирование клапанов сердца, ангиопластика).

Патофизиология ГКС многообразна и включает как врожденные, так и приобретенные механизмы

развития. В частности, ГКС описан при дефиците антиромбина III, дефиците и аномалии протеинов C и S, мутантном факторе V Leiden, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине G20210A, антифосфолипидном синдроме. Кроме этого, ГКС часто регистрируют при наличии в крови волчаночного антикоагулянта, обнаружении антител к кардиолипину IgM, IgG, антител к  $\beta$ 2-гликопротеину IgM, IgG, гиперагрегальности тромбоцитов, повышении уровня или мультимерности фактора Виллебранда, дефиците ADAMTS13, при болезни Мошковица, увеличении активности факторов VIII, X, XIII, дефиците фактора XII (болезни Хагемана), дисфибриногенемии.

Патофизиологической основой ГКС как фактора риска ишемического инсульта являются развивающиеся в результате активации системы гемостаза и снижения фибринолитических свойств крови нарушение микроциркуляции и тромбообразование. ГКС описан при трансформации кровотока из ламинарного в турбулентный, что наблюдается при стенозировании коронарных, сонных и интракраниальных артерий, гемангиоматозе (гемангиоэндотелиоме, ангиосаркоме, синдроме Клиппеля–Треноне–Вебера, синдроме Казабаха–Мерритта). Стенозирование сосудистых стволов разрастающейся опухолью с прорастанием индуцирует ГКС не только продукцией тромбогенных факторов (тканевого тромбопластина, ракового тромбогенного фактора), но и за счет образования в местах стенозирования локальных турбулентных потоков.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ФОРМЫ

ГКС может протекать в виде пролонгированного (несколько недель, месяцев и даже лет) или острого течения (тромбоз может развиваться в течение нескольких минут, часов или 1–3 дней). Острый ГКС способен быстро трансформироваться в локальный, множественный или диссеминированный тромботический процесс. Одним из примеров острого ГКС является острый тромбоз сосудов головного мозга и, как следствие, развитие ишемического инсульта. Под воздействием провоцирующего фактора острый ГКС легко переходит в тромботические состояния или в острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), который через гиперкоагуляционную фазу может сравнительно быстро перейти в гипокоагуляционную фазу ДВС-синдрома.

Клинико-лабораторные проявления ГКС характеризуются множественными признаками (таблица). При повышении концентрации тромбоцитов и/или эритроцитов в крови (например, истинном, как при полицитемии, или относительном вследствие сгущения крови, вызванного применением диуретиков) ГКС характеризуется эритроцитозом, гипертромбоцитозом, нарушением микроциркуляции и развитием органной недостаточности.

**Таблица.** Клинико-лабораторные характеристики гиперкоагуляционного синдрома

Показатель	Динамика
Время свертывания крови по Ли–Уайту	Укорочение
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Укорочение
Протромбиновый индекс	Увеличение
Концентрация фибриногена	Увеличение
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	Увеличение до 5–8 мг %
XIIa-зависимый фибринолиз	Замедление от 13 до 50 мин
Тромбоциты	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация тромбоцитов	Повышена
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

При пролонгированном течении ГКС может отмечаться общемозговая симптоматика (преходящее головокружение, чувство тяжести в голове, кратковременная головная боль, заторможенность), преходящие симптомы поражения периферической нервной системы (парестезии нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела), быстрая утомляемость, мышечная слабость. При пункции вены нередко наблюдается быстрое тромбирование иглы или катетера с последующим развитием тромбофлебита в месте пункции [3].

ГКС предрасполагает к венозному или артериальному тромбозу, что может увеличить риск инсульта, особенно среди молодых лиц. У людей с венозным тромбозом инсульт может быть вызван парадоксальной эмболией через артериальный легочный или сердечный шунт справа налево. Артериальный тромбоз на фоне ГКС может развиваться как вследствие кардиоэмболии (отдаленный тромбоз), так и артерио-артериальной эмболии из экстра- и интракраниальных артерий (локальный тромбоз). ГКС необходимо рассматривать как возможную причину ишемического инсульта неустановленной этиологии (по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)), особенно среди лиц молодого возраста, пациентов с семейным анамнезом спонтанных тромбозов, предшествующих самопроизвольных аборт или других системных признаков и симптомов, указывающих на наличие возможной гиперкоагуляции [4].

В настоящее время выделяют несколько форм ГКС, краткая характеристика которых приведена ниже.

*Индукцированная тромбоцитозом и/или эритроцитозом.* Развивается при повышении концентрации тромбоцитов и/или эритроцитов в крови (вследствие сгущения крови, вызванного дегидратационными процессами или лечебными факторами — отменой реопозитивной терапии, назначением гемостатиков, диуретиков). Стационарные пациенты подвержены высокому риску развития дегидратационного синдрома как по причине основного заболевания, так и в результате таких преходящих состояний, как гипертермия, а также на фоне приема лекарственных препаратов (диуретиков). Общая дегидратация

приводит к уменьшению общего объема плазмы, увеличивает вязкость крови, снижает церебральную перфузию, усугубляет степень гипоксии. Обезвоживание значительно увеличивает риск ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и повышает риск венозной тромбоэмболии у пациентов, перенесших инсульт. Несколько обсервационных исследований сообщили о 2–4-кратном увеличении риска клинического ухудшения у обезвоженных пациентов на ранней стадии инсульта, при этом ранняя гидратационная терапия может способствовать коллатеральной перфузии [5].

*Эндотелиопатическая.* Наблюдается при различных повреждениях и нарушениях эндотелиальных клеток [3]. Подобный вариант ГКС у стационарного пациента может развиваться при травме сосудистой стенки (при хирургических вмешательствах), тяжелых инфекциях. По оценкам специалистов, из 312 млн хирургических процедур ежегодно по всему миру 4 % осложняется артериальным тромбозом и еще 4 % — венозным тромбозом [6, 7]. Хирургическая травма, запускающая в организме пациента ряд патофизиологических реакций, получивших название «хирургический стресс-ответ». Под ним понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных нарушениями метаболизма и иммунными реакциями, индуцированными операционной травмой, являющейся причиной патофизиологических изменений как клеточного и гуморального иммунитета, так и свертывающей и противосвертывающей систем крови [8]. Системные или локализованные инфекции увеличивают риск тромбоза примерно в 2–20 раз и являются независимыми факторами риска тромбоэмболических заболеваний, таких как тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии, а также сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда) и цереброваскулярных событий (инсульт). Наибольший риск развития ГКС отмечается в остром периоде инфекционного заболевания, а также в течение недели после санации очага инфекции. Многие распространенные патогены вызывают инфекции, которые могут повысить риск тромботических осложнений, таких как ишемический инсульт. К ним относятся:

*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, вирус Эпштейна–Барр, герпесвирус и цитомегаловирус. Ключевым фактором, лежащим в основе риска тромбоза, является уровень воспаления, вызванного инфекцией, которая вызывает прокоагулянтное состояние, при этом более тяжелые инфекции способствуют большему воспалению и более высокому риску тромботических осложнений. Сепсис, как крайнее проявление неконтролируемой инфекции, часто возникает без идентификации инфекционного агента. При сепсисе наблюдается синдром чрезмерного системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)), который может привести к полиорганной недостаточности и смерти пациента [9].

*Акушерско-гинекологическая.* Беременность всегда сопровождается состоянием гиперкоагуляции, что связано с повышением уровня фибриногена и протромбина; также значительно на 50–80 % возрастает уровень VIII, IX, X факторов свертывания крови. Одновременно снижается активность системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов: повышается активность ингибитора активатора плазминогена с одновременным повышением уровня активаторов плазминогена — *t*-PA, *u*-PA, фактора XII [10]. По данным A.N. James et al., при беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз [11]. В большинстве случаев (до 90 %) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [12]. По данным D. Soriano et al., риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного времени и после родов. Более вероятной причиной повышенного риска развития инсульта в этих периодах служат изменения в системе гемостаза, а именно гиперкоагуляция, которая, в свою очередь, направлена на профилактику кровопотери в родах [13].

*Контактная.* Возникает при проведении процедур экстракорпорального очищения крови или операций с применением аппаратов искусственного кровообращения. Риск развития ГКС обусловлен контактом крови с инородными материалами и поверхностями (протезирование клапанов сердца, ангиопластика) [3].

*Травматическая/тромбоцитопеническая.* Развивается в результате контакта внесосудистого тканевого тромбопластина с циркулирующей кровью, что приводит к активации многих факторов свертывающей системы крови. При гемофилии, болезни Виллебранда повреждение сосудов сопровождается развитием ГКС при отсутствии полноценного тромбоза. Подобный ГКС может наблюдаться при небольших рецидивирующих кровотечениях вследствие язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неспецифического язвенного колита и др. [3]. Степень активации свертывающей системы прямо пропорциональна тяжести кровопотери и имеет обратную зависимость с активностью естественных антикоагулянтов. Наиболее показательными тестами, свидетельствующими

о гиперкоагуляции крови, оказались АЧТВ и растворимые фибрин-мономерные комплексы, которые достоверно увеличивались уже при легкой кровопотере [14].

*Стрессовая.* Стресс-индуцированный компонент в большей или меньшей степени сопутствует любому соматическому заболеванию, отягчая и видоизменяя его течение [3]. Нахождение пациента в стационарных условиях приводит к резкому повышению стрессовых факторов как в результате ухода от привычного ритма жизни, так и на фоне полученных известий о наличии основного заболевания или предстоящих медицинских манипуляциях. Несмотря на высокую частоту констатации факта стрессовых событий у пациентов, в ряде случаев недостаточное внимание уделяется стрессорам как факторам, способным инициировать или усугублять соматическое заболевание или неврологическую дисфункцию [15]. Важным фактором риска любых сосудистых событий является стресс-индуцированная гиперкоагуляция, эволюционный смысл которой — защита от фатального кровотечения при травмах в ситуациях «борьбы и бегства» [16]. При доминировании симпатической нервной системы (биологически-отрицательный стресс) возникает гиперкоагуляция с последующими венозными и артериальными тромбозами. Лица с атеросклерозом и снижением антикоагулянтной функции эндотелия наиболее уязвимы в плане острых коронарных событий в течение 2 ч после сильной эмоциональной нагрузки [17]. Стрессовый ГКС развивается вследствие сильного эмоционального возбуждения, при котором происходит резкий выброс в циркуляторное русло катехоламинов (катехоламиновый криз). Стресс-индуцированные изменения гемостаза включают повышение уровня фибриногена, *D*-димера, факторов VII, VIII, XII, активности тканевого активатора плазминогена, активацию тромбоцитов, снижение активированного частичного тромбопластинового времени [16].

*Ювенильная/сенильная.* Ювенильный ГКС чаще всего имеет наследственный характер (тромбофилии), существенно реже — приобретенный. Его верификация требует обязательного коагулологического исследования крови. Сенильный (старческий) ГКС отличается многофакторностью причин и сочетаемостью коагулологических изменений. Диагностика сенильного ГКС также требует тщательных коагулологических и генетических исследований.

*Посттромботическая.* После перенесенного не-травматического тромбоза сосудов различной локализации у пациентов развивается ГКС. Если не проводить терапевтическую коррекцию этой патологии, вероятность рецидива тромбозов очень высока (35–40 % от общего числа больных) [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ВГИИ — одного из наиболее грозных конкурирующих заболеваний, способных развиться у пациентов в период стационарного лечения, — является

важной задачей и требует тщательного подхода к изучению всех возможных факторов риска. В настоящее время не существует достоверных практических инструментов, позволяющих точно рассчитать вероятность развития ишемического инсульта на основании всех имеющихся факторов риска у каждого конкретного пациента. Существующие биологические, физико-химические и математические (логико-математические) модели развития ишемического инсульта являются экспериментальными и в настоящее время не могут в полной мере удовлетворять запросы клинической неврологии. Среди факторов риска инсульта принято выделять основные и дополнительные [18]. Развитие инсульта — это, как правило, результат реализации в конкретное время и в конкретном месте комплекса факторов риска, имеющих непреодолимую силу. Вероятность развития ишемического инсульта тем выше, чем больше факторов риска имеет пациент.

Редко оцениваемым в рутинной практике, но важным с патогенетической точки зрения фактором риска ВГИИ является ГКС. По нашему мнению, в структуре ГКС как факторе риска ВГИИ целесообразно выделять два подтипа: хронический (имевшийся до госпитализации в стационар: наследственный и/или приобретенный) и острый (ситуационный, развившийся при госпитализации в результате прогрессирования основного заболевания, возникших осложнений или ятрогенного воздействия) ГКС. В связи с этим для обозначения группы патологических состояний, предрасполагающих к развитию ГКС, системных и/или локальных тромботических осложнений и требующих усиленных профилактических мероприятий, представляется патогенетически обоснованным, понятным и удобным в употреблении использование термина «ситуационные гиперкоагуляционные состояния».

Учитывая потенциальный вклад диагностических и лечебных процедур и операций в развитие и прогрессирование ГКС, особого внимания требует контроль за рациональной антитромботической профилактикой, проводимой в стационаре, особенно среди пациентов с высоким риском тромботических осложнений, а именно страдающих сахарным диабетом, генерализованным атеросклерозом, фибрилляцией предсердий; перенесших острое сосудистое событие; после протезирования клапанов сердца, ангиопластики со стентированием различных органных сосудистых бассейнов. Наибольшую трудность представляет антитромботическая профилактика у пациентов хирургического профиля в периоперационном

периоде, связанная с необходимостью отмены антикоагулянтной или антиагрегантной терапии перед оперативным вмешательством. Пациенты хирургического профиля в результате отмены антитромботической терапии имеют повышенный риск тромботических осложнений как в результате рецидива хронического, так и развития острого ГКС (эндотелиопатическая, контактная и травматическая формы) вследствие выполненного оперативного вмешательства. Потенциальный риск развития тромботических осложнений, включая ВГИИ, несет применение гемостатических препаратов, используемых при остановке кровотечений, которые, в свою очередь, могут развиваться на фоне приема антикоагулянтных препаратов [19].

Таким образом, ГКС необходимо рассматривать как важный дополнительный фактор риска ВГИИ за счет одного или сочетания нижеперечисленных механизмов:

1. Активация имеющихся факторов риска тромбоза. Например, повышение вязкости крови, приводит к компенсаторному повышению артериального давления (соответственно, к повышению риска атеротромботического и лакунарного подтипов ишемического инсульта) и частоты сердечных сокращений (у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий приводит к риску пароксизма и реализации кардиоэмболического механизма развития ишемического инсульта).

2. Самостоятельная причина тромбоза церебральных/прецеребральных артерий и развития ишемического инсульта в результате артериальной эмболии или венозной эмболии из правых камер сердца (все подтипы ишемического инсульта по классификации TOAST, включая концепцию эмболического инсульта из неустановленного источника (embolic stroke of undetermined source (ESUS))).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А., и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. № 2. С. 206–212.
2. Mashour G.A., Moore L.E., Lele A.V., Robicsek S.A., Gelb A.W. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after

non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2014. Vol. 26, No. 4. P. 273–285. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000087>

3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагно-

стика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61, № 3. С. 116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122

4. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 7. P. e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375

5. Shi Z., Zheng W.C., Yang H., et al. Contribution of dehydration to END in acute ischemic stroke not mediated via coagulation activation // *Brain Behav*. 2019. Vol. 9, No. 6. P. e01301. DOI: 10.1002/brb3.1301

6. Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G., et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012 // *Bull. World Health. Organ*. 2016. Vol. 94, No. 3. P. 201–209. DOI: 10.2471/BLT.15.159293

7. Donze J.D., Ridker P.M., Finlayson S.R., Bates D.W. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study // *BMJ*. 2014. No. 349. P. 5334. DOI: 10.1136/bmj.g5334

8. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14, № 12. С. 865–872.

9. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models // *Front. Immunol*. 2019. No. 10. P. 2569.

10. Захаров С.М., Чечнева М.А., Бudyкина Т.С. Гиперкоагуляционные состояния и беременность // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т. 19, № 1. С. 33–37.

11. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol*. 2005. Vol. 106, No. 3. P. 509–516.

## REFERENCES

1. Kolomentsev SV, Odinak MM, Voznyuk IA, et al. Ischemic stroke in hospitalized patients. The modern view on the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(2):206–212. (In Russ.)
2. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014;26(4):273–285. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000873>
3. Vorobyev AI, Vasiliev SA, Gorodetsky VM, et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(3):116–122. (In Russ.) DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
4. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
5. Shi Z, Zheng WC, Yang H, et al. Contribution of dehydration to END in acute ischemic stroke not mediated via coagulation activation. *Brain Behav*. 2019;9(6):e01301. DOI: 10.1002/brb3.1301
6. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):201–209F. DOI: 10.2471/BLT.15.159293
7. Donze JD, Ridker PM, Finlayson SR, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ*. 2014;349:5334. DOI: 10.1136/bmj.g5334
8. Ovechkin AM, Romanova TL. Postoperative analgesia: optimization approaches from the point of view of evidence-based medicine. *Russian Medical Journal*. 2006;14(12):865–872.
9. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019;(10):2569.
10. Zakharov SM, Chechneva MA, Budykina TS. Hypercoagulation conditions and pregnancy. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2019;19(1):33–37.
11. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):509–516.
12. Soriano D, Carp H, Seidman DS, et al. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(3):204–207.
13. Scolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–761.
14. Sinenchenko GI, Selivanov EA, Musinov IM. The state of the hemostasis system in ulcerative gastrointestinal bleeding. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2006;165(2):15–19. (In Russ.)

15. Yesin RG, Yesin OR, Khakimova AR. Stress-induced disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;120(5):131–137.
16. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thrombosis Research*. 2015;135:52–55.
17. Austin A, Wissmann T, von Kanel R. Stress and Hemostasis: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013;39(8):902–912.
18. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Comparative characteristics of patients suffering from arterial hyperten-

- sion and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the bloodstream. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;1(69):36–38. (In Russ.)
19. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding associated with the use of the new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment and prevention. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6): 675–684.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Сергей Витальевич Коломенцев**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; eLibrary SPIN: 6439-6701; e-mail: skolomencev@yandex.ru

**Евгений Игоревич Шерматюк**; eLibrary SPIN: 9915-4960; e-mail: sherma1@mail.ru

**Николай Васильевич Цыган**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

**Игорь Алексеевич Вознюк**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science Researcher ID: D-4121-2018; Scopus Author ID 1: 57193724981; Scopus Author ID: 56604172800; e-mail: voznjouk@yandex.ru

**Станислав Николаевич Янишевский**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-2864>; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

**Мирослав Михайлович Одинак**, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Sergey V. Kolomentsev**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; eLibrary SPIN: 6439-6701; e-mail: skolomencev@yandex.ru

**Evgeniy I. Shermatyuk**, M.D., eLibrary SPIN: 9915-4960; e-mail: sherma1@mail.ru

**Nikolay V. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>; eLibrary SPIN: 1006-2845; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016; Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 77tn77@gmail.com

**Igor A. Voznyuk**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science Researcher ID: D-4121-2018; Scopus Author ID 1: 57193724981; Scopus Author ID: 56604172800; e-mail: voznjouk@yandex.ru

**Stanislav N. Yanishevsky**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6484-2864>; eLibrary SPIN: 7379-4564; Web of Science Researcher ID: ABA-5695-2020; Scopus Author ID: 57200699871; e-mail: stasya71@yandex.ru

**Miroslav M. Odinak**, Corresponding Member of the Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; eLibrary SPIN: 1155-9732; Web of Science Researcher ID: I-6024-2016; Scopus Author ID: 7003327776; e-mail: odinak@rambler.ru

**Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83633>

# Комплексное восстановление функции ходьбы при центральном парезе нижней конечности с использованием нейропротезирующих технологий

© И.А. Вознюк<sup>1, 2</sup>, А.В. Полякова<sup>1</sup>, Д.В. Токарева<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Инвалидность после инсульта наиболее часто ассоциирована со снижением активности пациента, обусловленным нарушением ходьбы. При грубом парезе функцию конечности на ранних этапах восстановления целесообразно поддерживать при помощи парциального протезирования, используя методы, обеспечивающие функциональную стимуляцию. В комплексное лечение центральных парезов входит ботулинотерапия, что обусловлено высокой частотой встречаемости спастичности.

**Цель:** оценка эффективности функциональной электростимуляции в комплексе мультимодального воздействия при восстановлении движений у пациентов с парезом нижней конечности при остром нарушении мозгового кровообращения.

**Материалы и методы.** Нейропротезирующие методы («Bioness L300») в сочетании с ботулинотерапией применялись как основная лечебная программа восстановительного лечения для пациентов с парезом нижней конечности после ишемического инсульта ( $n = 70$ ). Медиана давности инсульта составляла 21 [11; 47] сут, медиана возраста 54 [42; 65] года. Были использованы шкалы для оценки силы, спастичности, скорости ходьбы и самообслуживания (Medical Research Council Weakness Scale (1981, MRC), Barthel Index (1965), Modified Ashworth Scale (MAS), 10-метровый тест).

**Результаты.** Была показана эффективность персонифицированной терапии с применением нейропротеза («Bioness L300») у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Дополнительное использование ботулинотоксина позволило устранить тормозящее действие спастичности, что расширило возможность применения интенсивных методов физической реабилитации. В 90 % случаев отмечены возрастание повседневной активности, увеличение скорости ходьбы, уровня самообслуживания пациентов.

**Заключение.** Использование в остром периоде инсульта комплекса стимулирующих персонифицированных методов оправдано и безопасно. Применение функциональной электростимуляции способствует преодолению силового пареза, увеличивает общий уровень физической активности пациентов после инсульта, мотивацию к восстановлению и улучшает качество жизни (1 рис., 2 табл., библиограф.: 9 ист.).

**Ключевые слова:** ангионеврология; ботулинотерапия; нарушения ходьбы; острое нарушение мозгового кровообращения; острый период; реабилитация; спастичность; функциональная электростимуляция.

## Как цитировать:

Вознюк И.А., Полякова А.В., Токарева Д.В. Комплексное восстановление функции ходьбы при центральном парезе нижней конечности с использованием нейропротезирующих технологий // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 95–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83633>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83633>

# Complex rehabilitation of walking function in central paresis of the lower limb using neuroprosthetic technology

© Igor A. Voznyuk<sup>1, 2</sup>, Alexandra V. Polyakova<sup>1</sup>, Diana V. Tokareva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> I.I. Dzhanlidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Disability after a stroke is most often associated with decreased patient activity due to walking disorder. In case of severe paresis, the function of the limb in the early stages of recovery is advisable to support with the help of partial prosthetics, using methods that provide functional stimulation. The complex treatment of central paresis includes botulinum therapy, which is due to the high incidence of spasticity.

**AIM:** of the study: evaluation of the efficacy of functional electrical stimulation in a complex of multimodal effects in restoring movement in stroke patients with lower limb paresis.

**MATERIALS AND METHODS:** Stimulation and neuroprosthetic methods ("Bioness L300") were used as the main therapeutic program of rehabilitation treatment for patients with motor disorders of the lower limb after an ischemic stroke ( $n = 70$ ). The median period of stroke was 21 [11; 47] days, median age 54 [42; 65] years. Scales and questionnaires were used to assess the loss of strength and volume of movement disorders, spasticity, walking speed and self-care (Medical Research Council Weakness Scale (1981, MRC), Barthel Index (1965), Modified Ashworth Scale (MAS), 10-meter test).

**RESULTS:** The effectiveness of personalized therapy with the use of a neuroprosthesis ("Bioness L300") in patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke was shown. The additional use of botulinum toxin made it possible to eliminate the inhibitory effect of spasticity, which expanded the possibility of using intensive methods of physical rehabilitation. There was an increase in daily activity, walking speed, and the level of self-care of patients in 90 % of cases.

**CONCLUSION:** The use of a complex of stimulating personalized techniques in the acute period of a stroke is justified and safe. The functional electrical stimulation helps to overcome power paresis, increases the overall level of physical activity of patients after a stroke, motivation for recovery and improves the quality of life. (1 figure, 2 tables, bibliography: 9 refs).

**Keywords:** acute stroke; acute period; angioneurology; botulinum therapy; functional electrical stimulation; rehabilitation; spasticity; walking disorder.

## To cite this article:

Voznyuk IA, Polyakova AV, Tokareva DV. Complex rehabilitation of walking function in central paresis of the lower limb using neuroprosthetic technology. Hypercoagulation syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):95–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83633>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой во всех экономически развитых странах. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев заболевания [1, 2]. Постинсультная спастичность паретичных конечностей является частым двигательным нарушением, приводящим к инвалидизации [3–4]. Кроме того, без адекватного лечения спастичность имеет тенденцию к нарастанию со временем [5]. Ранние исследования по исследованию ботулинотерапии были направлены на увеличение мобильности голеностопного сустава. Позднее было проведено крупное рандомизированное исследование S. Pittock et al., которое на большой когорте пациентов показало дозозависимый эффект снижения спастичности и необходимости опоры при ходьбе [6]. Johnson et al. рассматривали комбинированное применение ботулинического токсина типа А (БТА) и функциональной электростимуляции у пациентов с эквиноварусной установкой стопы. Авторы отметили лучшее восстановление при комбинации этих методик [7].

Силловые нарушения после инсульта встречаются в 80–90 % случаев. При этом для пациентов утрата опорной функции ноги на раннем этапе означает потерю мобильности. Восстановление утраченных функций принципиально возможно исходя из господствующей сегодня концепции пластичности нервной системы, опирающейся на два основных принципа: мультисенсорной функции нейронов и филогенетической иерархичности структур нервной системы.

В случае интенсивного реабилитационного лечения с использованием современных технологий, оснащенных биологической обратной связью, применения роботизированных устройств для восстановленных до уровня самообслуживания возрастает в 1,5–2 раза. Для повышения эффективности программ восстановительного лечения требуется максимальное приближение реабилитационного периода к острому этапу лечения, а также использование стратегии индукции и эскалации функциональных возможностей при их ограничении. В последние десятилетия, благодаря изучению фундаментальных механизмов пластичности в нервной системе, стало очевидным, что процесс восстановления утраченных функций происходит в результате реорганизации межнейронных связей, на основе «адресной» активации пострадавших функций [8, 9].

Основными путями реализации нейрональной пластичности являются модификация количества, конфигурации и свойств нервно-мышечных синапсов, а также изменение структуры отростков нейрона. Повторяемый стимулирующий сигнал при выпадении функции поврежденной структуры переадресовывается соседним нейронам и формирует новый нейроаксональный ансамбль. При мотивированном тренинге возможно частичное возвращение мобильности даже при глубоких парезах [8].

Опыт применения устройств функциональной электростимуляции (ФЭС) для пациентов с двигательными расстройствами привел к внедрению новой технологии, позволяющей создать среду и условия для облегчения двигательных актов у пациентов с грубым нарушением мышечной силы и утратой контроля за движениями.

Для пациента очень важно видеть перспективу восстановления ходьбы, так как инсульт, сопровождающийся парезом и снижением мобильности пациента, часто осложняется возникновением депрессии [9].

Целью явилась оценка эффективности ФЭС в комплексе мультимодального воздействия при восстановлении движений у пациентов с парезом нижней конечности при ОНМК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проходило на базе отделения медицинской реабилитации ГБУ «СПб НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», в период с 2016 по 2021 г. В исследование были включены пациенты с двигательными нарушениями верхней конечности после ишемического инсульта ( $n = 70$ ). Медиана давности инсульта составляла 21 [11; 47] сут, медиана возраста пациентов — 54 [42; 65] лет.

Все пациенты имели выраженный двигательный дефицит с нарушением ходьбы из-за пареза в нижней конечности (средний балл по шкале NIHSS  $10,4 \pm 2,3$  балла), значительное нарушение двигательной активности (по шкале Rivermead менее 4 баллов). Оценка проводилась с использованием индекса Бартел (Barthel index, 1965) и шкалы оценки мышечной силы Medical Research Council Weakness Scale (1981, MRC). В соответствии с клиническими рекомендациями была использована модифицированная шкала спастичности Эшфорта (Modified Ashworth Scale, MAS) как наиболее часто используемая в рутинной практике у пациентов со спастическими парезами.

Критериями исключения стали противопоказания в виде наличия металлических инородных тел в месте наложения электродов стимулятора, кардиостимулятора или водителя ритма, беременности, эпилептических приступов в анамнезе и двигательного дефицита до настоящего заболевания.

Пациенты ретроспективно были разделены на три группы:

1-я группа: пациенты, получавшие ФЭС ( $n = 25$ ). В эту группу вошли больные с более ранней стадией заболевания, когда проявления сосудистой катастрофы сопровождается явлениями диашиза (слабость мышц ноги в сочетании с низким мышечным тонусом), что требует скорейшей инициации движения и включения конечности в процесс самообслуживания. Пациентам этой группы проводили ФЭС по классической методике в течение 10 дней. ФЭС выполняли с применением Bioness-L 300

(беспроводное устройство, использующее радиоимпульсы для стимуляции походки при синдроме «drop foot», позволяющее пациенту при переносе центра тяжести осуществлять экстензию стопы в момент шага). Процедуры стимуляции в среднем начинались на  $24,6 \pm 6,3$  сут.

2-я группа: пациенты, у которых ФЭС применялась после использования ботулинотерапии как медикаментозной платформы для устранения мышечной спастичности. В эту группу вошли больные ( $n = 25$ ) с синдромом ранней спастичности нижней конечности, перенесшие полушарный ишемический инсульт со спастичностью не менее 3 баллов по шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS). Ботулинотерапия начиналась в острый период при появлении первых признаков усиления спастичности ( $13,1 \pm 4,7$  дней от начала заболевания). В дальнейшем у пациентов данной группы использовались нейропротезы L 300 (Bioness).

3-я группа: пациенты контрольной группы ( $n = 20$ ). Они имели сходную неврологическую симптоматику и выраженность неврологического дефицита, по возрастному и половому составу не отличались значимо от пациентов первых двух групп, занимались лечебной физкультурой по стандартным программам без использования ФЭС.

### Стимуляция: методика, оборудование и задачи

Роботизированное устройство ФЭС для нижней конечности, выполняющее функцию ортеза и экзоробота. ФЭС — метод применения электрического тока безопасного уровня для включения поврежденных или ослабленных нейромышечных систем. Устройство ФЭС осуществляет определенную функциональную задачу, имитируя нормальную функцию для паретичной конечности. С одной стороны, ФЭС обеспечивает функции частичного протезирования при выполнении повседневных задач, с другой — постоянные тренировки в изменяющемся режиме, обеспечивающие лечебную восстановительную программу. Электроды устройства, встроенные в манжету, локализованную на переднебоковой поверхности голени, передают электрический импульс, вызывая либо усиливая сокращения, обеспечивающие экстензию стопы. Использовались нейропротезы L 300 (Bioness) в среднем на  $28,4 \pm 5,3$ -е сут

от начала заболевания и на  $16,43 \pm 4,7$ -е сут после введения препарата.

### Ботулинотерапия при спастичности

Локальная дополнительная терапия при возникновении спастичности в сгибателях ноги проводилась введением БТА, что обеспечивало нормализацию мышечного тонуса, увеличение пассивного и активного объема движений, облегчало самообслуживание и снижало интенсивность болевого синдрома. Дозировка БТА определялась индивидуально в каждом случае в зависимости от формирующегося патологического паттерна. В последних крупных исследованиях большее внимание уделяется функциональной активности нижней конечности и качеству жизни пациентов. Кроме того, все больше прослеживается тенденция к нарастанию дозы БТА.

Ботулинотерапия начиналась в острый период при появлении первых признаков усиления спастичности ( $16,3 \pm 6,2$ -е сут от начала заболевания). Пациенты 2-й группы отличались ранним и злокачественным нарастанием спастичности в паретичных конечностях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены данные, свидетельствующие о том, что у пациентов первых двух групп отмечается статистически значимое увеличение активности по индексу Бартел, повышение уровня самообслуживания по шкале Ривермид. По шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale (MRC)) при первом осмотре показатели в 1-й и 2-й группах составили  $2,3 \pm 0,2$  и  $2,4 \pm 0,5$  балла соответственно, а на 14-е сут —  $4,3 \pm 0,6$  и  $4,5 \pm 0,4$  балла, что статистически значимо отличалось от группы контроля —  $2,6 \pm 0,5$  на 1-е сут и  $3,2 \pm 0,3$  на 14-е ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

По шкале Эшворта были выявлены статистически значимые различия в группе, в которой на 14-е сут от начала применения ФЭС использовался БТ типа А (рисунок).

Изначально все пациенты были сравнимы по скорости ходьбы, оцененной по 10-метровому тесту. Она прогрессивно нарастала у пациентов обеих групп (табл. 2).

**Таблица 1.** Динамика двигательных нарушений в верхней конечности у пациентов с ишемическим инсультом

Группы пациентов	Шкала Ривермид		Индекс Бартел		Шкала оценки мышечной силы	
	1-е сут	14-е сут	1-е сут	14-е сут	1-е сут	14-е сут
ФЭС	$7,2 \pm 1,4$	$10,4 \pm 1,3^*$	$54,6 \pm 6,2$	$84,2 \pm 3,4^*$	$2,3 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,6^*$
ФЭС + БТА	$7,4 \pm 1,6$	$11,3 \pm 1,2^*$	$55,2 \pm 5,1$	$75,5 \pm 4,7^*$	$2,4 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,4^*$
Стандартное лечение	$6,9 \pm 1,9$	$8,1 \pm 0,9$	$54,8 \pm 4,7$	$61,7 \pm 3,6$	$2,6 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,3$

\*  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Степень увеличения скорости ходьбы в группах с различными лечебными программами

Сроки наблюдения (сут восстановительного лечения)	Скорость ходьбы, м/с		
	1-я группа (ФЭС)	2-я группа (ФЭС + БТА)	3-я группа (стандартное лечение)
1-е сут	0,36 ± 0,35	0,34 ± 0,26	0,35 ± 0,4
14-е сут	0,54 ± 0,31*	0,61 ± 0,26*	0,46 ± 0,32

\*  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с результатами проведенных ранее исследований, посвященных применению ботулинического токсина и ФЭС в лечении спастических парезов нижних конечностей.

Показано, что у пациентов, в лечении которых применялся БТА (как изолированно, так и в комбинации с ФЭС), значительно снижался мышечный тонус по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию. Отмечено более значимое нарастание мышечной силы в группе, где применялся БТА и ФЭС, что согласуется с результатами зарубежных и отечественных исследований [5, 6].

Предварительные результаты проведенного исследования показали, что сочетанное применение ФЭС и ботулинотерапии у пациентов с ОНМК в остром периоде позволяет более эффективно восстанавливать двигательную активность и улучшает качество жизни, увеличивая скорость ходьбы и улучшая качественные характеристики походки, в сравнении с использованием стандартных методов реабилитации.

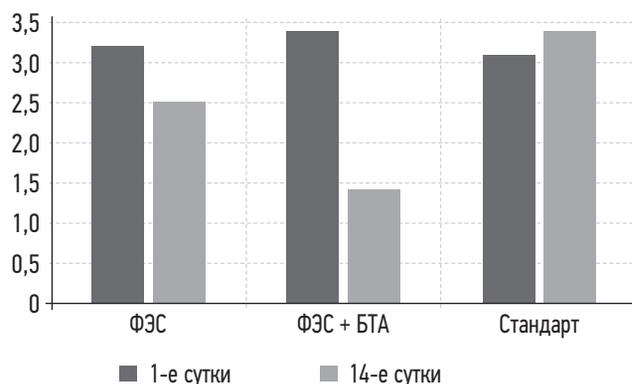
Таким образом, была показана эффективность применения нейропротеза у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

У пациентов 2-й группы с ранним манифестом спастичности использование препаратов ботулинического токсина позволило нивелировать ее тормозящее действие, что подготовило их к реализации более интенсивных методов физической реабилитации. Без применения ботулинотерапии использование ФЭС применительно к данным пациентам не представлялось возможным: движения сопровождались рефлекторным напряжением мышц.

За время наблюдения не было выявлено ни одного осложнения при применении ФЭС. 90 % исследуемых пациентов отметили, что повседневная активность, обеспеченная аппаратом функциональной электростимуляции, позволила им значительно повысить их уровень самообслуживания и независимости. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, выразили желание продолжить пользоваться нейропротезами для дальнейшей реабилитации.

## ВЫВОДЫ

1. Использование ФЭС значительно повышает уровень физической активности и улучшает качество жизни.
2. Для повышения эффективности программ восстановительного лечения требуется максимальное



**Рисунок.** Динамика спастичности по шкале Эшворта у пациентов со спастическим парезом в ноге в зависимости от получаемой терапии

приближение реабилитационного периода к острому этапу лечения, а также использование стратегии индукции и эскалации функциональных возможностей при их ограничении.

3. При применении ФЭС в сочетании с ботулинотерапией к концу острого периода инсульта уменьшается спастичность по сравнению с группой контроля.

4. У пациентов с ранней спастичностью предпочтительно раннее применение ботулинического токсина типа А в сочетании с ФЭС.

5. Коррекция спастичности у пациентов с ишемическим инсультом необходима на ранних стадиях ее возникновения для улучшения долгосрочного прогноза на восстановление. Ботулинотерапия для коррекции фокальной спастичности нижней конечности является эффективным методом в отношении снижения мышечного тонуса, увеличения скорости ходьбы и повышения независимости пациента.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУ «СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stein C., Fritsch C.G., Robinson C. Effects of functional electrical stimulation in spastic muscles after stroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke*. 2015. Vol. 46, No. 8. P. 2197–2205. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009633
- Мокиенко О.А., Супонева Н.А. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. Клинические рекомендации. М.: МЕДпресс-Информ, 2018.
- Полякова А.В., Токарева Д.В., Забиров С.Ш., Вознюк И.А. Роль ранней реабилитации пациентов после каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2018. Т. 17, № 2. 98–101. DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-2-98-101
- Хатькова С.Е., Завалий Я.П. Немедикаментозные методы в реабилитации больных с постинсультной спастичностью // *Физиотерапевт*. 2019. № 5. С. 44–52. DOI: 10.33920/med-14-1905-08
- Ковязина М.С., Варако Н.А., Люкманов Р.Х., и др. Нейробиоуправление в реабилитации пациентов с двигательными нарушениями после инсульта // *Физиология человека*. 2019. Т. 45, № 4. С. 117–126. DOI: 10.1134/S0131164619040040
- Pittock S.J., Moore A.P., Hardiman O., et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. Vol. 15, No. 4. P. 289–300. DOI: 10.1159/000069495
- Johnson C.A., Burridge J.H., Strike P.W., Wood D.E., Swain I.D. The effect of combined use of botulinum toxin electric stimulation in the treatment of spastic drof foot after stroke: a preliminary investigation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. Vol. 85, No. 6. P. 902–909. DOI:10.1016/j.apmr.2003.08.081
- Клочков А.С., Хижникова А.Е., Котов-Смоленский А.М., и др. Современные технологии функциональной электростимуляции при центральных парезах // *Физиология человека*. 2019. Т. 45, № 3. С. 129–136. DOI: 10.17116/kurort201895120–25
- Екушева Е.В. Современные технологии и перспективы нейро-реабилитации пациентов после ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 12. С. 147–155. DOI: 10.17116/jnevro2017117121147-155

## REFERENCES

- Stein C, Fritsch CG, Robinson C. Effects of functional electrical stimulation in spastic muscles after stroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2015;46(8):2197–2205. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009633
- Mokienko OA, Suponeva NA. Stroke in adults: central paresis of the upper limb. *Clinical recommendations*. Moscow: MEDpress-Inform Publisher; 2018. (In Russ.)
- Polykova AV, Tokareva DV, Voznyuk IA, Zabirov SSh. The role of early rehabilitation after carotid endarterectomy in acute period of ischemic stroke. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2018;17(2):98–101. (In Russ.) DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-2-98-101
- Khatkova SE, Zavaliy YaP. Non-medical methods in rehabilitation of patients with post-stroke spasticity. *Physiotherapist*. 2019;(5):44–52. DOI: 10.33920/med-14-1905-08
- Kovyzina MS, Varako NA, Trofimova AK, et al. Neurofeedback in the rehabilitation of patients with motor disorders after stroke. *Fiziologiya cheloveka*. 2019;45(4):117–126. DOI: 10.1134/S0131164619040040 (In Russ.)
- Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A in the treatment of spasytic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(4):289–300. DOI: 10.1159/000069495
- Johnson CA, Burridge JH, Strike PW, Wood DE, Swain ID. The effect of combined use of botulinum toxin electric stimulation in the treatment of spastic drof foot after stroke: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(6):902–909. DOI: 10.1016/j.apmr.2003.08.081
- Klochkov AS, Khizhnikova AE, Kotov-Smolenskiy AM, et al. Modern technologies of functional stimulation in central paresis. *Fiziologiya cheloveka*. 2019;45(3):129–136. (In Russ.) DOI: 10.17116/kurort201895120-25
- Ekusheva EV. Modern technologies and prospects of rehabilitation of patients after ischemic stroke. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2017;117(12):147–155. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2017117121147-155

## ОБ АВТОРАХ

**Игорь Алексеевич Вознюк**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>;  
eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science Researcher ID:  
D-4121-2018; Scopus Author ID: 57193724981;  
Scopus Author ID: 56604172800; e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

**\*Александра Викторовна Полякова**, канд. мед. наук;  
адрес: 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская,  
д. 3, лит. А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3091>;  
eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: [polyakova.alexandra@bk.ru](mailto:polyakova.alexandra@bk.ru)

**Диана Владимировна Токарева**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9746-5370>;  
eLibrary SPIN: 2567-9370; e-mail: [dianat09@rambler.ru](mailto:dianat09@rambler.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Igor A. Voznjuk**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0002-0340-4110;  
eLibrary SPIN: 3340-2897; Web of Science  
Researcher ID: D-4121-2018; Scopus Author ID: 57193724981;  
Scopus Author ID: 56604172800; email: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru)

**\*Alexandra V. Polyakova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: Budapeshtskaya str. 3, Saint Petersburg, 192242, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3091>;  
eLibrary SPIN: 7714-6154; e-mail: [polyakova.alexandra@bk.ru](mailto:polyakova.alexandra@bk.ru)

**Diana V. Tokareva**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9746-5370>;  
eLibrary SPIN: 2567-9370; e-mail: [dianat09@rambler.ru](mailto:dianat09@rambler.ru)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83635>

## Сравнительная диагностическая чувствительность транскраниальной сонографии черной субстанции и биопсии слюнной железы у пациентов с болезнью Паркинсона

© К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов, А.О. Чететкин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона — это хроническое нейродегенеративное заболевание, ранняя диагностика которого остается сложной клинической задачей, несмотря на существование общепринятых международных клинических критериев. Только у 58 % пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона устанавливается верный диагноз. С целью верификации болезни Паркинсона проводится транскраниальная сонография черной субстанции с выявлением феномена гиперэхогенности черной субстанции, при этом чувствительность и специфичность методики составляют в среднем 85 и 71 % соответственно. Известно, что в нервных волокнах в составе крупных слюнных желез пациентов с болезнью Паркинсона содержатся патологические агрегаты  $\alpha$ -синуклеина. Доступность слюнных желез для морфологического изучения позволила исследовать возможность прижизненной гистологической диагностики болезни Паркинсона на основании обнаружения агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в составе волокон, иннервирующих железы.

**Цель:** оценить и сравнить чувствительность транскраниальной сонографии черной субстанции и биопсии подъязычной слюнной железы у пациентов с клинически верифицированной болезнью Паркинсона.

**Материалы и методы.** В исследование включено 6 пациентов с болезнью Паркинсона. Всем пациентам проводилась оценка состояния с использованием специализированных шкал, транскраниальная сонография черной субстанции и биопсия подчелюстной слюнной железы.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил 59 [58; 60,7] лет, средняя длительность заболевания — 5 [3; 7,75] лет, стадия болезни по Hoehn-Yahr — 2,25 [2; 2,5]. По результатам транскраниальной сонографии черной субстанции ее гиперэхогенность выявлена у 3 из 6 пациентов. Чувствительность метода составила 50 %. По результатам анализа биопсий у 6 из 6 пациентов было подтверждено накопление фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в нервных волокнах в составе подъязычной слюнной железы, чувствительность метода — 100 %. Осложнений после биопсии не зарегистрировано.

**Заключение.** Чувствительность гистологического метода исследования наличия  $\alpha$ -синуклеина в периферических нервных волокнах превысила таковую по результатам транскраниальной сонографии черной субстанции, что свидетельствует о перспективе использования биопсийного метода в качестве более чувствительного диагностического инструмента при болезни Паркинсона (1 табл., библи.: 19 ист.).

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -синуклеин; биопсия слюнной железы; болезнь Паркинсона; диагностика; нейродегенеративное заболевание; периферическая нервная система; транскраниальная сонография черной субстанции.

### Как цитировать:

Хачева К.К., Иллариошкин С.Н., Карабанов А.В., Чететкин А.О. Сравнительная диагностическая чувствительность транскраниальной сонографии черной субстанции и биопсии слюнной железы у пациентов с болезнью Паркинсона // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83635>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83635>

# Comparative diagnostic sensitivity of the substantia nigra transcranial sonography and salivary gland biopsy in patients with Parkinson's disease

© Kristina K. Khacheva, Sergey N. Illarioshkin, Alexey V. Karabanov, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease, the diagnosis of which remains challenging at the early stages, although clinical diagnostic criteria are developed. The diagnostic accuracy is only 58% for patients at early Parkinson's disease stages. The sensitivity and specificity of transcranial sonography of the substantia nigra used for Parkinson's disease verification is about 85% and 71%, respectively. It has been shown that the aggregates of  $\alpha$ -synuclein in the nerve fibers in major salivary glands may be seen in Parkinson's disease patients. The availability of the salivary glands for morphological study made it possible to investigate the approaches of the *in vivo* histological diagnosis of Parkinson's disease based on the detection of  $\alpha$ -synuclein aggregates in the nerve fibers innervating the glands.

**AIM:** To evaluate and compare the sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra and sublingual salivary gland biopsy.

**MATERIALS AND METHODS:** Six patients with clinically verified Parkinson's disease were enrolled. Evaluation of the neurological state using special scales, transcranial sonography of the substantia nigra and sublingual salivary gland biopsy was performed.

**RESULTS:** Mean age of patients was 59 [58; 60.7] years, mean disease duration period was 5 [3; 7.75] years and the mean Hoehn–Yahr stage was 2.25 [2; 2.5]. Hyperechogenicity of the substantia nigra was found in 3 of 6 patients and the substantia nigra sensitivity was shown to be 50%. Sublingual salivary gland biopsy was positive for  $\alpha$ -synuclein in 6 of 6 patients and the sensitivity of method was shown to be 100%. No adverse events after biopsy were registered.

**CONCLUSION:** The sensitivity of sublingual salivary gland biopsy was higher than those of transcranial sonography of the substantia nigra, which indicates the prospect of using the biopsy method as a more sensitive diagnostic tool in Parkinson's disease (1 table, bibliography: 19 refs).

**Keywords:**  $\alpha$ -synuclein; biopsy of the salivary gland; diagnostics; neurodegenerative disease; Parkinson's disease; peripheral nervous system; transcranial sonography of the substantia nigra.

## To cite this article:

Khacheva KK, Illarioshkin SN, Karabanov AV, Chechetkin AO. Comparative diagnostic sensitivity of the substantia nigra transcranial sonography and salivary gland biopsy in patients with Parkinson's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):101–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83635>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, от которого страдают более 200 тыс. человек в Российской Федерации [1]. Клинически БП проявляется в виде гипокинетиического двигательного расстройства, сопровождающегося возникновением тремора, ригидности, брадикинезии и постуральной неустойчивости [2]. Для пациентов с БП помимо двигательных расстройств характерны и нарушения, не связанные с расстройством двигательной функции: дисфункция желудочно-кишечного тракта, ортостатическая гипотензия, тревога, депрессия, диссомния, нарушения обоняния, цветного зрения, гиперсаливация, мочеполовая дисфункция и др., которые нередко проявляются задолго до формирования моторного дефицита и значительно снижают качество жизни пациентов [3–5]. По некоторым данным, раннее возникновение немоторных симптомов связано с накоплением патологического  $\alpha$ -синуклеина ( $\alpha$ -syn) в нейронах и волокнах периферической нервной системы, которое может происходить до формирования агрегатов  $\alpha$ -syn (телец Леви) в нейронах черной субстанции [6, 7].

Диагноз БП устанавливается на основании критериев Movement Disorder Society [8]. Несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, результаты аутопсийного гистологического исследования свидетельствуют о том, что точный клинический диагноз устанавливается только у 58 % пациентов на ранних стадиях БП [9]. С целью подтверждения клинического диагноза БП используются инструментальные методы, в частности транскраниальная сонография черной субстанции (ТКС ЧС), чувствительность которой составляет до 85 %, специфичность — 71 % [10].

Согласно исследованиям, в нервных волокнах в составе крупных слюнных желез пациентов с БП содержатся агрегаты патологического  $\alpha$ -syn [11–13]. Доступность слюнных желез для морфологического изучения позволила исследовать возможность прижизненной гистологической диагностики БП на основании обнаружения агрегатов  $\alpha$ -syn в составе нервных волокон, иннервирующих железы [14, 15]. Чувствительность биопсийного метода по данным систематического обзора составляет около 90 %, специфичность (в сравнении с контролем) — до 100 % [16].

*Цель исследования* — оценить и сравнить чувствительность метода ТКС ЧС и биопсии подъязычной слюнной железы (ПСЖ) у пациентов с клинически верифицированным диагнозом БП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 6 пациентов (4 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 44 до 63 лет с клинически верифицированным в соответствии с критериями Movement Disorder Society 2015 диагнозом БП (МКБ-10: G20).

Все пациенты получали терапию по основному заболеванию. Оценка участников исследования проводилась в ходе неврологического осмотра, заполнения специализированных шкал: Hoehn–Yahr, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) I–IV, Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ-8), Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), а также шкал для определения наличия когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) и эмоциональных расстройств (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Пациенты с другими неврологическими и/или тяжелыми соматическими заболеваниями, а также выраженными когнитивными и эмоциональными нарушениями не включались в исследование.

После подписания формы информированного согласия на участие в исследовании всем пациентам проводились ТКС ЧС и инцизионная биопсия ПСЖ под местной анестезией (в амбулаторных условиях в отделении челюстно-лицевой хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского). Все пациенты получали рекомендации от челюстно-лицевого хирурга по уходу за областью биопсии с возможностью повторного осмотра в случае возникновения нежелательных явлений в течение 12 мес.

Серии парафиновых срезов ПСЖ толщиной 10 мкм изучали методами иммуногистохимии и иммунофлуоресценции с применением антител к  $\alpha$ -syn (S3062, Sigma), фосфорилированному  $\alpha$ -syn (clone 81A, ab184674, Abcam) и к маркерам нервных волокон (тирозингидроксилазе (T8700, Sigma), нейрофиламентам (clone 2F11, Dako), PGP-9.5 (ab108986, Abcam) и  $\beta$ -3-тубулину (TUBB3;801201, Biologend)). В качестве негативного контроля использовали окрашивание на срезах без обработки первичными антителами. Для морфологического контроля часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином. Обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики в программе Microsoft Excel 2016. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Включены пациенты с акинетико-ригидной (1 пациент) и смешанной (5 пациентов) формами БП. Средний возраст участников исследования — 59 [58; 60,7] лет, средняя длительность заболевания с момента постановки диагноза — 5 [3; 7,75] лет, средняя стадия по Hoehn–Yahr — 2,25 [2; 2,5]. Препараты леводопы принимали 66,7 % пациентов, средняя длительность приема препаратов — 4,7 [1,2; 8,5] года. Выраженность немоторных симптомов БП по UPDRS I в среднем составила 10,5 [9,25; 14] баллов, по UPDRS II — 16,5 [7,5; 21,7] баллов. Средний балл по шкале NMSQ — 12 [10; 14,75]. Средняя тяжесть двигательного дефицита по шкале UPDRS III была равной 33,5 [31,25; 42,5] баллам. Осложнения терапии препаратами леводопы отмечались у половины пациентов, средний балл UPDRS IV — 0,5 [0; 3,25].

**Таблица.** Результаты исследования пациентов с клинически верифицированной БП

Параметр	Результат	
Характеристики пациентов		
Возраст, лет	59 [58; 60,7]	
Длительность заболевания, лет	5 [3; 7,75]	
Длительность приема препаратов леводопы, лет	4,7 [1,2; 8,5]	
Шкалы и опросники		
Hoehn–Yahr	2,25 [2; 2,5]	
UPDRS I	10,5 [9,25; 14]	
UPDRS II	16,5 [7,5; 21,7]	
UPDRS III	33,5 [31,25; 42,5]	
UPDRS IV	0,5 [0; 3,25]	
NMSQ	12 [10; 14,75]	
PDQ-8	37,5 [21; 56,2]	
MoCA	25,5 [25; 26,75]	
HADS тревога	6 [4,25; 8,5]	
HADS депрессия	7 [3; 8,75]	
Инструментальные методы	Положительный результат	Отрицательный результат
ТКС ЧС	3/6	3/6
Биопсия ПСЖ	6/6	0/6

Для пациентов в среднем были характерны умеренное снижение когнитивных функций (MoCA 25,5 [25; 26,75]), отсутствие эмоциональных нарушений в виде тревоги или депрессии (HADS тревога 6 [4,25; 8,5] баллов, HADS депрессия 7 [3; 8,75] баллов). Качество жизни по PDQ-8 составило 37,5 [21; 56,2]. По результатам проведения ТКС ЧС гиперэхогенность черной субстанции, считающаяся характерной для БП, выявлена у 3 из 6 пациентов. Таким образом, чувствительность метода составила 50 %. Участники с отрицательным результатом по ТКС ЧС имели стадию по Hoehn–Yahr 3 (1 чел.) и 2,5 (2 чел.), средний балл UPDRS III — 45 [38,5; 47,5]. Длительность заболевания у данных пациентов с момента постановки клинического диагноза составляла 4, 6 и 10 лет.

По результатам анализа биопсий у 6 из 6 пациентов (100 %) с БП было подтверждено накопление фосфорилированного  $\alpha$ -syn в волокнах периферической нервной системы в составе ПСЖ (таблица). Чувствительность метода составила 100 %. Ни у одного пациента не зарегистрированы осложнения после биопсии в течение 12 мес последующего наблюдения.

В ткани железы, окрашенной гематоксилин-эозином, наблюдали концевые секреторные отделы, выводные протоки железы и несколько типов ацинусов. Паренхима железы разделялась соединительнотканью перегородками, выявлялись миоэпителиальные клетки. Иммуногистохимическое исследование показало, что антитела к PGP-9.5,  $\beta$ -3-тубулину и нейрофиламентам связывались с высокой специфичностью с нервными

волокнами, иннервирующими протоки железы, волокнами в стенках сосудов и в соединительной ткани в составе слюнной железы. Экспрессию тирозингидроксилазы обнаруживали в нервных сплетениях стенок крупных сосудов и в волокнах по ходу нервно-сосудистых пучков, а также в отдельных нервных волокнах в составе соединительной железы. Нефосфорилированный  $\alpha$ -syn и фосфорилированный  $\alpha$ -syn в биопсийном материале пациентов с БП были колокализированы с маркерами нервных волокон, его экспрессия обнаруживалась в крупных и мелких нервных пучках в составе соединительной ткани железы. Иммунофлуоресцентный метод давал сходные результаты.

## ВЫВОДЫ

Участники исследования находились на относительно ранней стадии БП (среднее значение — 2,25 по Hoehn–Yahr), имели умеренное нарушение двигательной функции (по результатам оценки UPDRS III), умеренную выраженность немоторных симптомов (по UPDRS I–II, NMSQ) [17]. Несмотря на отсутствие у участников исследования эмоциональных нарушений, которые, как предполагается, на 39 % определяют результат оценки качества жизни, а также небольшую выраженность моторных симптомов, качество жизни пациентов с БП по PDQ-8 было несколько ниже ожидаемого [18, 19]. Средний балл оценки выраженности когнитивных расстройств соответствовал умеренным когнитивным нарушениям.

Результаты гистологического исследования биоптатов ПСЖ свидетельствуют о подтверждении клинического диагноза у 100 % пациентов на ранней стадии БП. В половине случаев эти данные согласуются с результатами ТКС ЧС. С учетом более низкой специфичности и чувствительности ТКС ЧС по сравнению с биопсийным методом по данным литературы [10, 16] можно предположить большую значимость результатов биопсии в отношении верификации диагноза у пациентов в рассматриваемом исследовании и рассмотреть возможность разработки диагностического клинко-морфологического теста для ранней верификации БП на основании результатов иммуногистохимической оценки включений  $\alpha$ -сун в образцах биопсийного материала слюнной железы.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии».

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФИ № 19-15-00320.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 3. С. 379–384.
2. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. М.: Серебряные нити, 2011. С. 41–47.
3. Gopalakrishna A., Alexander S.A. Understanding Parkinson disease: a complex and multifaceted illness // J. Neurosci. Nurs. 2015. Vol. 47, No. 6. P. 320–326.
4. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2012. Т. 17, № 1. С. 10–14.
5. Barone P., Antonini A., Colosimo C., et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2009. Vol. 24, No. 11. P. 1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643
6. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology // Neuroscience letters. 2006. Vol. 396, No. 1. P. 67–72.
7. Сальков В.Н., Воронков Д.Н., Хачева К.К., и др. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 2. С. 52–56. DOI: 10.17116/patol20208202152
8. Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // Mov. Disord. 2015. Vol. 30, No. 12. P. 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424
9. Beach T.G., Adler C.H. Importance of low diagnostic accuracy for early Parkinson's disease // Mov. Disord. 2018. Vol. 33, No. 10. P. 1551–1554.
10. Mei Y.L., Yang J., Wu Z.R., et al. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease

- and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis // Parkinsons Dis. 2021. Vol. 2021. P. 8891874. DOI: 10.1155/2021/8891874
11. Campo F., Carletti R., Fusconi M., et al. Alpha-synuclein in salivary gland as biomarker for Parkinson's disease // Rev. Neurosci. 2019. Vol. 30, No. 5. P. 455–462. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0064
12. Beach T.G., Adler C.H., Dugger B.N., et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2013. Vol. 72, No. 2. P. 130–136. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182805c72
13. Folgoas E., Lebouvier T., Leclair-Visonneau L., et al. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology // Neurosci. Lett. 2013. Vol. 551. P. 62–64. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.07.016
14. Berquin K., Mahy P., Weynand B., Reyckler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 263, No. 3. P. 233–236. DOI: 10.1007/s00405-005-0984-4
15. Соболев В.Б., Худоевков Р.М., Богданов Р.Р., и др. Выявление фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в биопсийном материале слюнных желез при болезни Паркинсона // Нервные болезни. 2018. № 3. С. 44–50. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12033
16. Visanji N.P., Mollenhauer B., Beach T.G., et al. The Systemic Synuclein Sampling Study: toward a biomarker for Parkinson's disease // Biomark. Med. 2017. Vol. 11, No. 4. P. 359–368. DOI: 10.2217/bmm-2016-0366
17. Martinez-Martin P., Rodríguez-Blázquez C., Mario Alvarez, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale // Parkinsonism Relat. Disord. 2015. Vol. 21, No. 1. P. 50–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026
18. Jenkinson C., Fitzpatrick R., Peto V., Greenhall R., Hyman N. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire // Psychology and Health. 1997. Vol. 12, No. 6. P. 805–814. DOI: 10.1080/08870449708406741
19. Hanna K.K., Cronin-Golomb A. Impact of anxiety on quality of life in Parkinson's disease // Parkinsons Dis. 2012. Vol. 2012. P. 640707. DOI: 10.1155/2012/640707

## REFERENCES

1. Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(3):379–384. (In Russ.)
2. Illarioshkin SN. Parkinson's disease course and approaches to early diagnosis. In: Illarioshkin SN, Levin OS, eds. *Parkinson's*

- disease and movement disorders*. A guide for physicians based on the materials of the II National Congress. Moscow: Serebryanye niti Publisher; 2011: 41–47. (In Russ.)
3. Gopalakrishna A, Alexander SA. Understanding Parkinson disease: a complex and multifaceted illness. *J Neurosci Nurs*. 2015;47(6):320–326.

4. Alekseeva NS, Illarioshkin SN, Ponomareva TA, Fedotova EYu, Ivanova-Smolenskaya IA. Smell disorders in Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2012;17(1):10–14. (In Russ.)
5. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643
6. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters*. 2006;396(1):67–72.
7. Salkov VN, Voronkov DV, Khacheva KK, et al. Clinical and morphological analysis of a case of Parkinson's disease. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(2):52–56. DOI: 10.17116/patol20208202152. (In Russ.)
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424
9. Beach TG, Adler CH. Importance of low diagnostic accuracy for early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1551–1554.
10. Mei YL, Yang J, Wu ZR, et al. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis*. 2021;2021:8891874. DOI: 10.1155/2021/8891874
11. Campo F, Carletti R, Fusconi M, et al. Alpha-synuclein in salivary gland as biomarker for Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2019;30(5):455–462. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0064
12. Beach TG, Adler CH, Dugger BN, et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(2):130–136. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182805c72
13. Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, et al. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neurosci Lett*. 2013;551:62–64. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.07.016
14. Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reyckler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(3):233–236. DOI: 10.1007/s00405-005-0984-4
15. Sobolev VB, Khudoyerkov RM, Bogdanov RR, et al. Identification of Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in Salivary Gland Biopsy Samples in Parkinson's Disease. *Nervous Diseases*. 2018;(3):44–50. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12033 (In Russ.)
16. Visanji NP, Mollenhauer B, Beach TG, et al. The Systemic Synuclein Sampling Study: toward a biomarker for Parkinson's disease. *Biomark Med*. 2017;11(4):359–368. DOI: 10.2217/bmm-2016-0366
17. Martinez-Martin P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(1):50–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.026
18. Jenkinson C, et al. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology and Health*. 1997;12(6):805–814. DOI: 10.1080/08870449708406741
19. Hanna KK, Cronin-Golomb A. Impact of anxiety on quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:640707. DOI: 10.1155/2012/640707

## ОБ АВТОРАХ

### \*Кристина Константиновна Хачева:

адрес: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>;  
Scopus Author ID: 57216441861;  
e-mail: christina.khacheva@gmail.com

### Сергей Николаевич Иллариошкин, член-корреспондент РАН,

докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>;  
eLibrary SPIN: 8646-9426; Web of Science Researcher ID:  
C-9033-2012; Scopus Author ID: 7004025426;  
e-mail: snillario@gmail.com

**Алексей Вячеславович Карбанов**, канд. мед. наук;  
Scopus Author ID: 6602577959; e-mail: doctor.karabanov@mail.ru

**Андрей Олегович Чететкин**, докт. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>;  
Scopus Author ID: 23979437400;  
e-mail: andreychechetkin@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

### \*Kristina K. Khacheva, M.D.;

address: 80, Volokolamskoye highway, Moscow, 125367, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>;  
Scopus Author ID: 57216441861;  
e-mail: christina.khacheva@gmail.com

### Sergey N. Illarioshkin, Corresponding Member of the Russian

Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>;  
eLibrary SPIN: 8646-9426; Web of Science Researcher ID:  
C-9033-2012; Scopus Author ID: 7004025426;  
e-mail: snillario@gmail.com

**Alexey V. Karabanov**, M.D., PhD (Medicine);  
Scopus Author ID: 6602577959; e-mail: doctor.karabanov@mail.ru

**Andrey O. Chechetkin**, M.D., D.Sc. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>;  
Scopus Author ID: 23979437400;  
e-mail: andreychechetkin@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

## Взаимосвязь когнитивных функций и нейронных сетей со скоростью кровотока по внутренней яремной вене у больных хронической ишемией мозга

© В.Ф. Фокин, Р.Б. Медведев, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, О.В. Лагода,  
М.В. Кротенкова, М.М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Понимание возрастных и функциональных изменений венозного кровообращения головного мозга имеет решающее значение для разработки новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов к сохранению здоровья мозга у пожилых людей. Хроническая ишемия мозга относится к числу широко распространенных социально значимых сосудистых заболеваний, обусловленных снижением уровня кровообращения. Для оценки роли венозного оттока по внутренним яремным венам в когнитивном снижении и работе нейросетей у больных хронической ишемией мозга (30 мужчин и 40 женщин, средний возраст 66,5 лет) исследовались когнитивные функции и организация нейросетей при высоком и низком состоянии мозгового венозного кровотока по внутренним яремным венам. Для оценки венозного оттока измерялась систолическая скорость кровотока по внутренним яремным венам. Более высокая скорость венозного оттока по ним сопряжена с более успешным выполнением теста Лурия на вербальную память. Более высокая или низкая скорость кровотока влияет на организацию нейросетей мозга. При его более высокой скорости преобладающие области нейронных сетей покоя (сеть пассивного режима работы мозга и салиентная сеть) локализованы в лобных отделах, при низкой — преобладающая нейросеть (лобно-теменная) расположена в левом полушарии. Состояние более быстрого и более медленного венозного оттока формирует нейронные сети, использующие разные нейронные образования, которые оказывают влияние на вербальную память. Реорганизация нейронных сетей в этом случае, по-видимому, является тем центральным механизмом, который ответствен за когнитивное снижение при хронической ишемии мозга (2 рис., 1 табл., библио.: 10 ист.).

**Ключевые слова:** ангионеврология; внутренняя яремная вена; диагностика; когнитивные функции; нейросети; скорость кровотока; хроническая ишемия мозга.

### Как цитировать:

Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Лагода О.В., Кротенкова М.В., Танашян М.М. Взаимосвязь когнитивных функций и нейронных сетей со скоростью кровотока по внутренней яремной вене у больных хронической ишемией мозга // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

# Interrelation of cognitive functions and neural networks with blood flow velocity through the internal jugular vein in patients with chronic cerebral ischemia

© Vitaly F. Fokin, Roman B. Medvedev, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Konovalov, Olga V. Lagoda, Marina V. Krotenkova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Understanding age-related and functional changes in cerebral venous circulation is critical for the development of new preventive, diagnostic and therapeutic approaches to maintaining brain health in the elderly. Chronic cerebral ischemia is one of the widespread socially significant vascular diseases caused by a decrease in the level of blood circulation. To assess the role of venous outflow through the internal jugular veins in cognitive decline and neural networks in patients with chronic cerebral ischemia, 30 men and 40 women (average age 66.5 years), cognitive functions and organization of neural networks were studied at high and low levels of cerebral venous blood flow through the internal jugular veins. To assess the venous outflow, the systolic blood flow rate was measured by the internal jugular veins. A higher rate of venous outflow through internal jugular veins is associated with a more successful performance of the Luria test for verbal memory. A higher or lower blood flow rate affects the formation of neural networks of the brain. At a higher blood flow rate, the predominant areas of the resting neural networks (the passive mode network of the brain and the salient network) are localized in the frontal regions, at a low blood flow rate, the predominant neural network (frontal-parietal) is located in the left hemisphere. The state of faster and slower venous outflow forms neural networks using different neural formations that affect verbal memory. Reorganization of neural networks in this case, apparently, is the central mechanism responsible for cognitive decline in chronic cerebral ischemia (2 figs, 1 table, bibliography: 10 refs).

**Keywords:** angioneurology; blood flow velocity; chronic cerebral ischemia; cognitive functions; diagnostics; internal jugular vein; neural networks.

**To cite this article:**

Fokin VF, Medvedev RB, Ponomareva NV, Konovalov RN, Lagoda OV, Krotenkova MV, Tanashyan MM. Interrelation of cognitive functions and neural networks with blood flow velocity through the internal jugular vein in patients with chronic cerebral ischemia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время растет понимание роли гемодинамики, влияющей на развитие когнитивных нарушений и деменцию в пожилом возрасте. Исследование влияния венозного кровообращения головы на когнитивные функции занимает относительно скромное место по сравнению с аналогичным изучением артериального кровоснабжения. Этому есть несколько причин, которые проанализированы в ряде работ [1]. Тем не менее венозная циркуляция головного мозга с низким давлением, низкой скоростью и большим объемом крови также играет важную роль в поддержании гомеостаза в центральной нервной системе. Изучение венозного кровообращения по внутренним яремным венам (ВЯВ) возможно в большей мере, чем изучение артериального кровотока, позволяет интегрально оценить общую интенсивность церебрального кровообращения [2]. Это особенно полезно при оценке распределенных когнитивных функций, например связанных с памятью. Существенным является вопрос, каким образом при недостатке кровообращения наблюдается снижение когнитивных функций. Это может быть один и тот же центральный механизм, но работающий с разной степенью интенсивности, или это разные механизмы, связанные с разной констелляцией нервных центров. Известно, что потребность в кислороде в коре и подкорке различна, например когда когнитивное снижение связано с перестройкой нейросетей на более устойчивые к недостатку кислорода констелляции, однако качество выполнения когнитивных функций при этом может снижаться [3].

В целом, понимание возрастных и функциональных изменений венозного кровообращения головного мозга имеет решающее значение для разработки новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов к сохранению здоровья мозга у пожилых людей [2]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) относится к числу широко распространенных социально значимых сосудистых заболеваний, обусловленных снижением кровообращения [4].

Изучение центральных механизмов регуляции когнитивных функций в последнее время все чаще осуществляется с помощью анализа нейросетей, выделяемых с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Критерием для объединения различных нейронных образований в нейросеть является принцип синхронизации blood oxygen level dependent (BOLD)-сигналов. фМРТ выделяет структуры, синхронизирующие свою активность при определенном функциональном состоянии. В состоянии покоя выделено большое количество нейросетей, играющих существенную роль в когнитивном процессе, наиболее известные: сеть пассивного режима работы мозга, салиентная и фронто-темпоральная сети.

*Цель работы:* выделение нейросетей покоя, связанных с разным уровнем венозного кровотока по ВЯВ и сопряженных с когнитивными функциями у больных ХИМ.

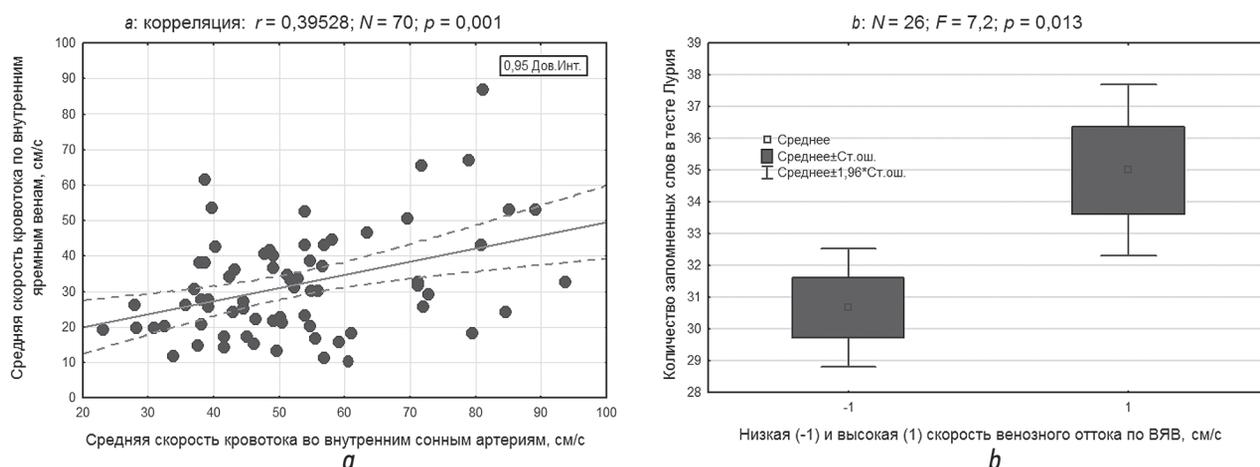
## МЕТОДИКА

В обследовании участвовали 30 мужчин и 40 женщин с ХИМ в возрасте от 51 до 85 лет, средний возраст  $66,5 \pm 1,9$  года. Пациенты отличались друг от друга в основном по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т. д. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, а также васкулиты различной этиологии, заболевания крови и т. д. Критерии включения пациентов в исследование: соответствие I и II стадии дисциркуляторной энцефалопатии (стадии начальных проявлений и субкомпенсации); праворукость; оценка по шкале MoCa 26 и более баллов (при оценке менее 26 баллов для дальнейшей работы отбор пациентов, не нуждающихся в постоянной опеке со стороны окружающих в повседневной жизни) [5]. Критерии исключения: деменция (1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale)); наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговые травмы; тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология; почечная недостаточность; некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы [6]. Современные представления о ХИМ изложены в ряде работ [7]. Все пациенты были правшами, методика определения латерализации описана ранее [8].

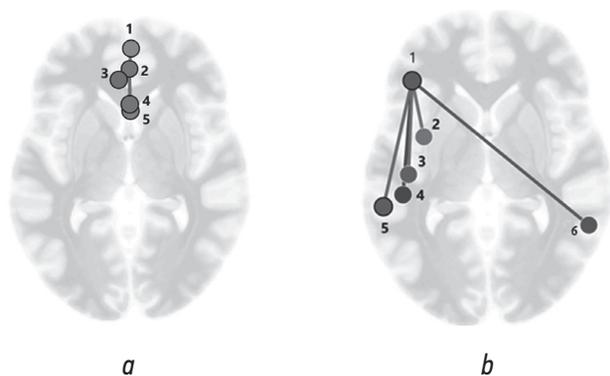
Для психометрического обследования проводили тест на вербальную память Лурии, адаптированный для больных с данным видом сосудистой патологии. Оценивали суммарное количество слов, которые запоминали пациенты при пяти повторениях последовательности из 10 слов [9].

Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2\* для получения BOLD — сигнала на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. Препроцессинг данных МРТ проводился в программе SPM12 в среде MATLAB. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, находящееся в toolbox программы SPM-12.

С помощью фМРТ покоя исследовалась коннективность нейросетей мозга у пациентов в состоянии спокойного бодрствования. Проводилось сравнение коннективности в двух группах пациентов, отличающихся по характеристикам медленной электрической активности (биполярной разности уровня постоянного потенциала головного мозга в лобном и затылочном отведениях). Коннективность, существующая между двумя образованиями мозга, численно равна коэффициенту регрессии BOLD-сигналов в них. Вычислялась разность коннективностей в группах с хорошим



**Рис. 1.** Взаимосвязь скоростей церебрального венозного оттока, артериального кровотока (а) и вербальной памяти (b) у больных ХИМ, где  $r$  — коэффициент корреляции;  $N$  — количество испытуемых;  $p$  — уровень значимости;  $F$  — коэффициент Фишера



**Рис. 2.** Статистически значимо преобладающие коннективности в группе с нормальным венозным оттоком по сравнению с группой с низкой скоростью венозного оттока (а) и в группе с низким венозным оттоком по сравнению с группой с нормальным венозным кровообращением (b). Остальные объяснения в тексте; а (1 — Default Mode medial prefrontal cortex (Default Mode MPFC, 2 — Frontal Medial Cortex (MedFC), 3 — Paracingulate Gyrus (PaCiG), 4 — Salience Network anterior cingulate cortex (Salience ACC), 5 — Cingulate Gyrus anterior (AC)); б (1 — Fronto-Parietal NetWork, lateral prefrontal cortex (Fronto-Parietal LPFC, 2 — Insular Cortex (IC), 3 — Heschl's Gyrus (HG), 4 — Parietal Operculum (PO), 5 — Salience NetWork, supramarginal gyrus (Salience SMG), 6 — Temporooccipital part Middle Temporal Gyrus (toMTG))

и низким уровнями венозного оттока по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений (false discovery rate (FDR)) [10].

**Дуплексное сканирование.** Оценивалась линейная и объемная скорость систолического и диастолического кровотока в средних мозговых и плечевых, правой и левой внутренних сонных артериях (ВСА), а также в ВЯВ. Цветовое дуплексное сканирование проводили на приборе Toshiba Viato. Исследование характера, величины систолической линейной и объемной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления в артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0–12,0 МГц. Также оценивалась систолическая и диастолическая скорости кровотока по ВЯВ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Венозный отток по ВЯВ синхронизирован с артериальным кровотоком по магистральным артериям головы. На рис. 1, а показана статистически значимая корреляция двух основных сосудистых систем артериального и венозного кровотока: ВСА и ВЯВ. На рис. 1, б показано, что лучший венозный отток связан с более успешным выполнением когнитивных функций, в частности с лучшей вербальной памятью, по сравнению с соответственно более низкой скоростью венозного оттока.

Средняя систолическая скорость кровотока по правой и левой ВЯВ в группе с низкой скоростью венозного оттока составляла  $21,2 \pm 1,1$  см/с, а при высокой — почти в два раза больше ( $41,5 \pm 2,4$  см/с). При этом количество воспроизведенных слов в тесте Лурия составило  $30,1 \pm 1,0$  слов при низкой скорости кровотока, а во второй группе с более высокой скоростью кровотока —  $35 \pm 1,3$  слов. Теперь рассмотрим организацию нейросетей, преобладающих в группах с хорошей и плохой вербальной памятью. В группе пациентов с хорошей памятью преобладали коннективности, локализованные в лобной области, включая области сетей пассивного режима работы мозга и салиентную сеть. У испытуемых с плохим запоминанием основные коннективности сосредоточены в левом полушарии и связаны с лобно-теменной сетью (рис. 2).

Статистические характеристики коннективностей, представленных на рис. 2, а и б, приведены в таблице. Все выделенные коннективности статистически значимы с учетом FDR.

Таким образом, состояние более быстрого и более медленного венозного оттока формирует нейронные сети, использующие разные нейронные образования, которые оказывают влияние на вербальную память. Реорганизация нейронных сетей в этом случае, по-видимому, является тем центральным механизмом, который ответствен за когнитивное снижение при ХИМ.

**Таблица.** Статистические характеристики коннективностей, преобладающих при нормальном и сниженном венозном оттоке

Преобладающие коннективности	Значения $T$ (26)	$p$ (некорр.)	$p$ (FDR)
Коннективности к рис. 2, а			
MedFC (2) — Salience.ACC (4)	4,03	0,0002	0,0309
MedFC (2) — PaCiG l (3)	3,74	0,0005	0,0309
MedFC (2) — Default Mode MPFC (1)	3,66	0,0006	0,0309
MedFC (2) — AC (5)	3,36	0,0012	0,0497
Коннективности к рис. 2, б			
FrontoParietal.LPFC (1) — PO l (4)	-5,27	0,0000	0,0140
FrontoParietal.LPFC (1) — toMTG r (6)	-4,12	0,0002	0,0317
FrontoParietal.LPFC (1) — Salience.SMG (5)	-3,65	0,0006	0,0318
FrontoParietal.LPFC (1) — HG l (3)	-3,53	0,0008	0,0422
FrontoParietal.LPFC (1) — IC l (2)	-3,33	0,0013	0,4361

*Примечание.*  $T$  — критерий Стьюдента;  $p$  (некорр.) — уровень значимости без поправки на FDR;  $p$  (FDR) — уровень значимости с поправкой на FDR. Остальные сокращения представлены в подрисуночных подписях к рис. 2

## ВЫВОДЫ

1. Средняя скорость венозного оттока по ВЯВ статистически значимо коррелирует со скоростью артериального кровоснабжения во внутренним сонным артериям.

2. Более высокая скорость венозного оттока по ВЯВ сопряжена с более успешным выполнением теста Лурия на вербальную память.

3. Высокая и низкая скорость кровотока влияет на формирование различных нейросетей мозга. При более высокой скорости кровотока преобладающие нейронные сети покоя (сеть пассивного режима работы мозга и салиентная сеть) локализованы в лобных отделах, при низкой скорости кровотока преобладающая нейросеть (лобно-теменная) локализована в левом полушарии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2007. № 2. С. 18–21.
2. Fulop G.A., Tarantini S., Yabluchanskiy A., et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2019. Vol. 316, No. 5. P. H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
3. Schiffner R., Bischoff S.J., Lehmann T., et al. Underlying mechanism of subcortical brain protection during hypoxia and reoxygenation in a sheep model – Influence of  $\alpha$ 1-adrenergic signalling // PLoS One. 2018. Vol. 13, No. 5. P. e0196363. DOI: 10.1371/journal.pone.0196363
4. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки — прогноз развития // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 5–9.
5. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Путеводитель врачей назначений. Терапевтический справочник. 2015. Т. 2. С. 1–25.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

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

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии».

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследований и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

6. Morris J.C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type // Int. Psychogeriatr. 1997. Vol. 9, Suppl. 1. P. 173–176; discussion 177–178. DOI: 10.1017/s1041610297004870
7. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В., и др. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник поликлинического врача. 2004. Т. 3, № 4. С. 51–56.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. Современные исследовательские технологии в неврологии / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. Т. 3. М.: АТМО, 2015. С. 350–375.
9. Лурия А.Р. Лекции по общей психологии. СПб.: Питер, 2006. 320 с.
10. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks // Brain Connect. 2012. Vol. 2, No. 3. P. 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073

## REFERENCES

1. Manvelov LS, Kadykov AV. Venous insufficiency of cerebral circulation. *Nervous Diseases*. 2007;(2):18–21. (In Russ.)
2. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
3. Schiffner R, Bischoff SJ, Lehmann T, et al. Underlying mechanism of subcortical brain protection during hypoxia and reoxygenation in a sheep model – Influence of  $\alpha$ 1-adrenergic signalling. *PLoS One*. 2018;13(5): e0196363. DOI: 10.1371/journal.pone.0196363
4. Suslina ZA, Illarionov SN, Piradov MA. Neurology and neuroscience – development prognosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(1):5–9. (In Russ.)
5. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Dyscirculatory encephalopathy. *Putevoditel' vrachebnykh naznacheniy. Terapevticheskiy spravochnik*. 2015;2:1–25. (In Russ.)
6. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl 1):173–176; discussion 177–178. DOI: 10.1017/s1041610297004870
7. Batsysheva TT, Artemova IYu, Vdovichenko TV, et al. Chronic cerebral ischemia: mechanisms of development and modern complex treatment. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2004;3(4):51–56. (In Russ.)
8. Fokin VF, Ponomareva NV. Cerebral asymmetry research technology. In: Piradov MA, Illarionov SN, Tanashyan MM, eds. *Neurology of the XXI century. Diagnostic treatment and research technologies. A Guide for Physicians Modern Research Technologies in Neurology*. Vol. 3. Moscow: ATMO Publisher; 2015: 350–375. (In Russ.)
9. Luriya AR. *General Psychology Lectures*. Saint Petersburg: Piter Publisher; 2006. 320 p. (In Russ.)
10. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073

## ОБ АВТОРАХ

**\*Виталий Федорович Фокин**, докт. биол. наук, профессор; адрес: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>; eLibrary SPIN: 1208-3796; e-mail: fvf@mail.ru

**Роман Борисович Медведев**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>; Web of Science Researcher ID: B-5185-2012; Scopus Author ID: 54994882700; e-mail: medvedev-roman@yandex.ru

**Наталья Васильевна Пonomareva**, докт. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>; eLibrary SPIN: 1307-3591; e-mail: ponomare@yandex.ru

**Родион Николаевич Коновалов**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; Web of Science Researcher ID: B-6834-2012; Scopus Author ID: 23497502900; e-mail: krn\_74@mail.ru

**Ольга Викторовна Лагода**, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Web of Science Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; e-mail: olga.lagoda@gmail.com

**Марина Викторовна Кротенкова**, докт. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; Web of Science Researcher ID: B-5783-2012; Scopus Author ID: 23497494200; e-mail: krotenkova\_mrt@mail.ru

**Маринэ Мовсесовна Танашиян**, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Web of Science Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; e-mail: m\_tanashyan2004@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Vitaly F. Fokin**, D.Sc. (Biology), Professor; address: 80, Volokolamskoye highway, Moscow, 125367, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>; eLibrary SPIN: 1208-3796; e-mail: fvf@mail.ru

**Roman B. Medvedev**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>; Web of Science Researcher ID: B-5185-2012; Scopus Author ID: 54994882700; e-mail: medvedev-roman@yandex.ru

**Natalia V. Ponomareva**, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>; eLibrary SPIN: 1307-3591; e-mail: ponomare@yandex.ru

**Rodion N. Konovalov**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; Web of Science Researcher ID: B-6834-2012; Scopus Author ID: 23497502900; e-mail: krn\_74@mail.ru

**Olga V. Lagoda**, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Web of Science Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; e-mail: olga.lagoda@gmail.com

**Marina V. Krotenkova**, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; Web of Science Researcher ID: B-5783-2012; Scopus Author ID: 23497494200; e-mail: krotenkova\_mrt@mail.ru

**Marine M. Tanashyan**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Web of Science Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; e-mail: m\_tanashyan2004@mail.ru