



Артериальная гипертензия

Научно-практический рецензируемый журнал

Содержание

- Криптогенный инсульт — загадка неврологии
- Микровезикулы при ишемическом инсульте
- Нейрокогнитивные нарушения: факторы риска и диагностика
- Предикторы исходов первичного внутримозгового кровоизлияния

Том 31

№ 5, 2025

ТЕМА НОМЕРА:

**Артериальная гипертензия
и заболевания нервной системы**

Учредитель

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
имени В. А. Алмазова»
Минздрава России



Издатель

Общероссийская
**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ
ЛИГА**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Ван Ц. (Китай)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Срождинова Н. З. (Ташкент)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Боровкова Н. Ю. (Нижегород)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ С 1995 ГОДА

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН

в международную базу цитирования
Scopus; в Перечень изданий,
рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией (К1);
в Белый список; в Российский индекс
научного цитирования; в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Ответственный секретарь

Ермилова В. В.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Иванова О. В.

Архив номеров:

<https://htn.almazovcentre.ru>,

<http://journal.ahleague.ru>,

https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

<https://htn.almazovcentre.ru>

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

18+

Подписка: <http://ahleague.ru>,

по каталогу ГК «Урал-Пресс»:

подписной индекс 36876

<https://ural-press.ru>

Тематическая рассылка по специалистам

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Адрес редакции и издателя совпадает:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341

Тел.: 8 (812) 702-37-33

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru

Выход в свет 10.12.2025

Тираж — 1000 экз.

Свободная цена

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

ул. Самойловой, д. 5, Санкт-Петербург,
Россия, 192102

Founder

**Almazov National Medical
Research Centre**



Publisher

**All-Russian
Antihypertensive League**

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus;
in the List of publications recommended
by the High Attestation Commission (K1);
in the White List; in the Russian Citation
Index; in the Russian Science
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year

Director on Marketing Tanicheva A. A.
Executive Secretary Ermilova V. V.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Ivanova O. V.

Archive:

<https://htn.almazovcentre.ru>,
<http://journal.ahleague.ru>,
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Author guidelines

and paper submission:

<https://htn.almazovcentre.ru>

Subscription:

<http://ahleague.ru>,
according to the catalogue
of the Ural-Press Group of Companies:
subscription index 36876
<https://ural-press.ru>
Direct mailing to specialists

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

**The editorial office and publisher's
address is the same:**

2 Akkuratov str.,
St Petersburg, 197341 Russia
Phone: 8 (812) 702-37-33
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru

Published on: 10.12.2025

Print run: 1,000 copies

Price: Unrestricted

Printed by: LLC "Print24"

5 Samoylovoy str., St Petersburg,
192102 Russia

EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. N. Yanishevskiy (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITOR

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)

O. Y. Atkov (Moscow)

A. Y. Bagrov (St Petersburg)

E. R. Barantsevich (St Petersburg)

C. L. Bassetti (Switzerland)

J. Wang (China)

A. S. Galyavich (Kazan)

O. M. Drapkina (Moscow)

A. M. Kalinina (Moscow)

M. A. Karpenko (St Petersburg)

R. S. Karpov (Tomsk)

Zh. D. Kobalava (Moscow)

N. A. Koziolova (Perm)

Y. V. Kotovskaya (Moscow)

R. A. Libis (Orenburg)

O. M. Moiseeva (St Petersburg)

K. Narkiewicz (Poland)

D. V. Nebieridze (Moscow)

S. V. Nedogoda (Volgograd)

S. N. Orlov (Moscow)

N. N. Petrishchev (St Petersburg)

G. I. Simonova (Novosibirsk)

N. Z. Srozhidinova (Tashkent)

V. N. Khirmanov (St Petersburg)

S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)

N. Y. Borovkova (Nizhny Novgorod)

V. A. Dobronravov (St Petersburg)

D. V. Duplyakov (Samara)

L. I. Gapon (Tyumen)

P. Hamet (Canada)

E. Lakatta (USA)

L. B. Lazebnik (Moscow)

E. V. Oschepkova (Moscow)

A. V. Panov (St Petersburg)

S. A. Shalnova (Moscow)

J. Shapiro (USA)

J. A. Steassen (Belgium)

Содержание

Content

- 383 Дрешина С. А., Янишевский С. Н.
**Криптогенный инсульт:
кардиологические ключи
к неврологической загадке**
- 393 Бражников М. В., Кутлубаев М. А.,
Мустафин И. Г., Галиуллин Т. Р.,
Самородов А. В. **Микровезикулы
при ишемическом инсульте (обзор)**
- 403 Таскина Е. С., Шаповалов К. Г.,
Мудров В. А., Кибалина И. В.
**Цереброваскулярные
и нейрокогнитивные риски
преэклампсии: патогенез, острые
осложнения и отдаленные последствия
для матери и плода**
- 416 Шубина К. М., Резаева К. А.,
Воробьев С. В., Янишевский С. Н.,
Бондаренко К. Д., Вертьянова А. Н.
**Применение визуальных МР-
шкал у пациентов с когнитивными
нарушениями в остром периоде
ишемического инсульта лакунарного
и кардиоэмболического подтипов**
- 428 Никулин Д. А., Чернова А. А.,
Никulina С. Ю., Максимов В. Н.
**Ассоциация rs662799 гена АРОА5
с развитием острого нарушения
мозгового кровообращения у больных
с заболеваниями сердечно-сосудистой
системы**
- 383 Dreshina S. A., Yanishevskiy S. N.
**Cryptogenic stroke: how cardiology can
help solve a neurological puzzle**
- 393 Brazhnikov M. V., Kutlubaev M. A.,
Mustafin I. G., Galiullin T. R.,
Samorodov A. V. **Microvesicles in
ischemic stroke**
- 403 Taskina E. S., Shapovalov K. G.,
Mudrov V. A., Kibalina I. V.
**Cerebrovascular and neurocognitive
risks of preeclampsia: pathogenesis,
acute complications and long-term
consequences for mother and fetus**
- 416 Shubina K. M., Rezaeva K. A.,
Vorobyov S. V., Yanishevskiy S. N.,
Bondarenko K. D., Vert'yanova A. N.
**Visual MR-scales in patients with
cognitive impairment in acute ischemic
stroke of lacunar and cardioembolic
subtypes**
- 428 Nikulin D. A., Chernova A. A.,
Nikulina S. Yu., Maksimov V. N.
**Association of the APOA5 rs662799
polymorphism with acute stroke in
patients with cardiovascular disease**

Содержание

- 439 Хайруллин А. Т., Кутлубаев М. А.
**Предикторы функционального
исхода первичного внутримозгового
кровоизлияния**
- 446 Масалкина О. В., Козиолова Н. А.
**Предикторы развития когнитивных
нарушений у больных гипертонической
болезнью с длительным постковидным
синдромом**
- 459 Мартыненко А. В., Алиев С. С.
**Влияние эсциталопрама на частоту
сердечных сокращений у пациентов
с тревожным расстройством:
ретроспективное исследование**
- 467 Дынин П. С., Рубан А. В.,
Родюков Н. М., Шерматюк Е. И.,
Цыган Н. В., Одинак М. М.,
Емелин А. Ю., Литвиненко И. В.
**Задняя обратимая энцефалопатия:
клиника, диагностика, лечение
(клинический случай)**

Content

- 439 Khayrullin A. T., Kutlubaev M. A.
**Predictors of the functional outcome
of primary intracerebral hemorrhage**
- 446 Masalkina O. V., Koziolova N. A.
**Predictors of the development of
cognitive impairment in hypertensive
patients with long-term post-COVID
syndrome**
- 459 Martynenko A. V., Aliev S. S.
**Effect of escitalopram on heart rate
in patients with anxiety disorder: a
retrospective study**
- 467 Dynin P. S., Ruban A. V.,
Rodyukov N. M., Shermatyuk E. I.,
Tsygan N. V., Odinak M. M.,
Emelin A. Yu., Litvinenko I. V.
**Posterior reversible encephalopathy:
manifestations, diagnosis, treatment
(clinical case)**



Глубокоуважаемые коллеги!

Этот выпуск журнала посвящен неврологическим проблемам, однако рассматривает их в неразрывной связи с кардиологической патологией, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми факторами риска. Сегодня уже вряд ли возникают сомнения во взаимосвязи развития ассоциированного поражения сосудов, сердца и головного мозга. Известное положение о церебральном континууме, представляющее варианты развития нейродегенерации, в последнее время получило важное и существенное расширение. Можно назвать его ангио-кардио-церебральным континуумом, описывающим как острые поражения головного мозга, сопровождающиеся нарушениями движения, чувствительности, речи, так и хроническую сосудистомозговую патологию, приводящую к когнитивным нарушениям различной степени выраженности и ухудшающую качество жизни большинства пациентов.

Этот выпуск начинается с расследования одной из сложных загадок современной инсультологии — профилактики повторного инсульта при криптогенном подтипе. Чаще всего врачи не обнаруживают явной причины инсульта, против которой можно

применять известные профилактические технологии, и клинические рекомендации оказываются недостаточно эффективными в принятии решений. Поэтому авторы во главе с С. А. Дрешиной собрали и проанализировали информацию об использовании различных инструментальных и лабораторных биомаркеров, позволяющих идентифицировать неявный эмбологенный субстрат, для формирования представлений о необходимой антитромботической терапии.

Продолжение темы поиска причин при криптогенных инсультах можно найти в статье М. В. Бражникова с соавторами, в которой особое внимание уделяется идентификации микровезикул, которые часто называют «тромбоцитарной пылью». Обнаружение самих микровезикул, а также определение их количественных характеристик в ближайшем будущем могут играть важную роль в профилактике острых нарушений мозгового кровообращения.

Важной с информационной и практической точек зрения представляется статья Е. С. Таскиной с соавторами, посвященная осложнениям эклампсии в виде развития острого поражения головного мозга, а также нейрокогнитивных изменений у матери

и у плода. Авторами рассматривается концепция поражения структур гематоэнцефалического барьера, которое с течением времени может приводить к морфологическим изменениям в веществе головного мозга и повышать риск сосудистой деменции.

В статье группы авторов под руководством К. М. Шубиной анализируются нейропсихологические изменения у пациентов после ишемического инсульта, их связь с зоной поражения и подтипом инсульта. Описаны нейрокогнитивные исходы после кардиоэмболического и лакунарного подтипов ишемического инсульта, проведен анализ фенотипов поражения головного мозга в данных клинических ситуациях, предложены специализированные шкалы оценки серого и белого вещества головного мозга, позволяющие определять нейроанатомические особенности формирования когнитивных нарушений после перенесенных инсультов.

Принцип этиопатогенетической гетерогенности ишемического инсульта лежит в основе клинической классификации и практики уже более 30 лет. Однако поиск и идентификация новых причин заболевания продолжают. В настоящее время трендом является обнаружение генетических маркеров, играющих важную роль в персонифицированной профилактике инсульта. Статья Д. А. Никулина и соавторов затрагивает проблему гипертриглицеридемии, ее ассоциацию с артериальной гипертензией и риском развития острых нарушений мозгового кровообращения. Авторы поставили цель протестировать генетический маркер APOA5, вариант rs662799, с точки зрения прогноза инсульта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Оценка исходов любого острого патологического состояния — задача, требующая тщательного сбора материала и зачастую нетривиального мышления. Исследование А. Т. Хайруллина и М. А. Кутлубаева демонстрирует клинически значимую корреляцию между исходами внутримозгового кровоизлияния и показателями электролитов плазмы и ЭКГ. Учитывая доступность и простоту измерения этих переменных, выявленные закономерности об-

ладают высоким потенциалом для использования в реальной клинической практике, что делает работу важной для неврологов, реабилитологов, кардиологов и всех, кому интересна тема реабилитации после инсульта.

Последствия пандемии новой коронавирусной инфекции и ее эффекты, связанные с когнитивным здоровьем пациентов, освещены в статье О. В. Масалкиной и Н. А. Козиоловой. Интерес в данной работе представляет исследование коморбидного влияния на когнитивные возможности человека как постинфекционных воспалительных изменений, так и артериальной гипертензии.

Выявление тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией сегодня стало стандартной практикой. Но споры о влиянии антидепрессантов на основные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы не утихают. В статье А. В. Мартыненко и С. С. Алиева представлены результаты ретроспективного исследования, посвященного влиянию эсциталопрама на показатели сердечного ритма, что играет важную роль в системе длительного диспансерного наблюдения за пациентами с сердечно-сосудистой патологией.

Аналитический разбор клинического случая, представленного П. С. Дыниным с соавторами, посвящен «темной лошадке» сосудистой неврологии — задней обратимой энцефалопатии.

Я признателен всем авторам за выбор столь интересных тем, представление результатов собственных исследований и наблюдений. Но следует признать, что финальные точки в детективной истории «сосуды–сердце–мозг» все-таки не поставлены. Расследование продолжается...

С уважением,
выпускающий редактор журнала
«Артериальная гипертензия»,
д.м.н., профессор
С. Н. Янишевский

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.831-005:616.1-07



Криптогенный инсульт: кардиологические ключи к неврологической загадке

С. А. Дрешина, С. Н. Янишевский
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
09.09.25 и принята к печати 27.10.25

Резюме

В настоящей статье подробно анализируются кардиологические аспекты этиологии криптогенного инсульта, в том числе ESUS (от англ. embolic stroke of undetermined source — эмболический инсульт из неустановленного источника эмболии). Особое внимание уделяется патофизиологическим механизмам и факторам риска развития кардиоэмболии при отсутствии инструментально подтвержденной фибрилляции предсердий. Детально рассматриваются несколько ключевых направлений: предсердная кардиопатия как комплекс структурных и функциональных изменений левого предсердия, субклиническая форма фибрилляции предсердий и аорто-артериальная эмболия, осуществляемая посредством нестенозирующих атеросклеротических бляшек, интракраниального атеросклероза и атероматоза дуги аорты. Представлен комплексный анализ современных диагностических биомаркеров, включая инструментальные (величина конечной части зубца Р в отведении V1 на электрокардиограмме — РТФV1, наджелудочковые нарушения ритма, показатели структурных изменений левого предсердия) и лабораторные (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, тропонин, D-димер), позволяющие идентифицировать скрытый эмбологенный субстрат. Освещены новые подходы в диагностике, в том числе расширенные протоколы электрокардиографического мониторинга, эхокардиографические методики и передовые методы визуализации сосудов. Подчеркивается необходимость комплексного раннего диагностического протокола, реализуемого в рамках персонализированного подхода.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, эмболический инсульт из неустановленного источника эмболии, ESUS, предсердная кардиопатия, фибрилляция предсердий, атеросклероз брахиоцефальных артерий, атероматоз дуги аорты

Для цитирования: Дрешина С. А., Янишевский С. Н. Криптогенный инсульт: кардиологические ключи к неврологической загадке. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):383–392. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2573>. EDN: RHYIGQ

Cryptogenic stroke: how cardiology can help solve a neurological puzzle

S. A. Dreshina, S. N. Yanishevskiy

Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Received 9 September 2025;
accepted 27 October 2025.

Abstract

This article analyzes the cardiological aspects of the etiology of cryptogenic stroke, including ESUS (embolic stroke of undetermined source). Special attention is paid to the pathophysiological mechanisms and risk factors for the development of cardioembolism in the absence of instrumentally confirmed atrial fibrillation. Several key areas are considered in detail: atrial cardiopathy as a complex of structural and functional changes in the left atrium, a subclinical form of atrial fibrillation and aorto-arterial embolism caused by non-stenosing atherosclerotic plaques, intracranial atherosclerosis and atheromatosis of the aortic arch. A comprehensive analysis of modern diagnostic biomarkers is presented, including instrumental (P-wave terminal force in lead V1 — PTFV1, supraventricular arrhythmias, indicators of structural changes in the left atrium) and laboratory ones (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, troponin, D-dimer), which identify the hidden embologenic substrate. New diagnostic approaches are highlighted, including advanced electrocardiographic monitoring protocols, echocardiographic techniques, and advanced vascular imaging techniques. The need for a comprehensive early diagnostic protocol implemented as part of a personalized approach is emphasized.

Keywords: cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, ESUS, atrial cardiopathy, atrial fibrillation, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, atheromatosis of the aortic arch

For citation: Dreshina SA, Yanishevskiy SN. Cryptogenic stroke: how cardiology can help solve a neurological puzzle. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):383–392. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2573>. EDN: RHYIGQ

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, что позволяет говорить о нем как о важнейшей медико-социальной проблеме. Наибольшее распространение в клинической практике получила классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), выделяющая критерии для пяти основных подтипов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного, инсульта другой установленной этиологии и инсульта неуточненной этиологии. Данная классификация позволяет унифицировать подход к диагностике, лечению и проведению первичной и вторичной профилак-

ки. При этом, по данным исследований, практически у трети пациентов с ИИ не удается установить патогенетический подтип [1]. В подобных случаях используется термин «инсульт неуточненной этиологии», который, в свою очередь, подразделяется в зависимости от клинической ситуации на «инсульт неустановленной этиологии» (при невозможности проведения полноценного обследования), «инсульт неизвестной этиологии», или «криптогенный инсульт» (КИ) — подтвержденный ишемический инсульт с неизвестным источником, когда обследование было проведено в полном объеме, а также «эмболический инсульт из неустановленного источника эмболии» (ESUS, embolic stroke of undetermined

source) при наличии признаков эмболического инсульта и неподтвержденном источнике эмболии [2].

Концепция ESUS была предложена в 2014 году с целью выявления пациентов с КИ, наиболее вероятной причиной которого являлась эмболия [1]. На момент первоначальной публикации было недостаточно информации для оценки распространенности ESUS в популяции, однако в последующем внимание к данной проблеме возросло благодаря крупным рандомизированным исследованиям, сравнивающим эффективность использования антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для вторичной профилактики ишемического инсульта.

Критериями для ESUS являются:

1. Наличие нелакунарного ишемического очага при нейровизуализации;
2. Отсутствие экстра- или интракраниального инсульт-связанного стеноза церебральной артерии с сужением просвета $\geq 50\%$;
3. Отсутствие кардиальных источников высокого риска;
4. Отсутствие иных причин инсульта [3].

Потенциальные причины КИ разнообразны и включают в себя как кардиальные и артериогенные источники эмболии, так и более редко встречающиеся состояния, в том числе парадоксальную эмболию, рак-ассоциированный инсульт, васкулиты и другие [4].

Предсердная кардиопатия

Современные достижения в патофизиологии позволяют выделить роль структурно-функциональных изменений левого предсердия (ЛП), объединенных понятием «предсердная кардиопатия» (ПК), в развитии ИИ. Данное состояние характеризуется ремоделированием и дилатацией ЛП, повреждением кардиомиоцитов и эндотелия, а также формированием эктопической активности, что повышает риск кардиоэмболического инсульта даже в отсутствие подтвержденной фибрилляции предсердий (ФП) [5].

Несмотря на отсутствие унифицированных диагностических критериев ПК, существуют лабораторные и инструментальные биомаркеры, указывающие на связь с возможным развитием ESUS (табл. 1) [6].

Таблица 1

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИЕЙ И РИСКОМ ИНСУЛЬТА [6]

Классификация биомаркеров по категориям		Конкретные примеры
Электрофизиологические	Фибрилляция предсердий	Субклиническая фибрилляция предсердий
	Морфология зубца Р	Показатель терминальной части зубца Р в отведении V1
	Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	
	Предсердная эктопическая активность	Выраженная наджелудочковая эктопическая активность
Структурные	Размер левого предсердия	Увеличение левого предсердия, индекс объема левого предсердия
	Морфология ушка левого предсердия	Морфологический тип не «куриное крыло»
	Фиброз миокарда	Области отсроченного контрастирования на магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием
Гемодинамические	Скорость кровотока в ушке левого предсердия	Низкая скорость кровотока
Лабораторные	Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)	
	Высокочувствительный сердечный тропонин Т	
Генетические	Полиморфизмы генов	rs2200733, rs10033464

Несмотря на то, что наибольшую диагностическую значимость имеет длительный мониторинг ритма, стандартная электрокардиография (ЭКГ) также позволяет оценить особенности морфологии ЛП. Основным маркером ПК является высокий показатель терминальной части зубца Р в отведении V1 (PTFV1 — P-wave terminal force), отражающий электрическую проводимость через левое предсердие. PTFV1 является произведением амплитуды (μV) и продолжительности (мс) отрицательной части зубца Р (при отрицательной или двухфазной форме) (рис.) [6]. Диагностически значимым является $\text{PTFV1} > 5000 \text{ мкВ} \times \text{мс}$, ассоциируемый как с возникновением ФП, так и с риском нелакунарного ИИ независимо от ФП [7].

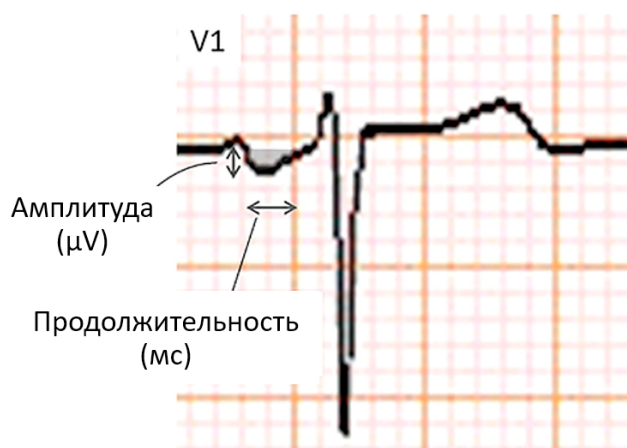
При фиброзе ЛП оценка зубца Р во II, III, aVF отведениях позволяет оценить признаки межпредсердной блокады. Выраженная межпредсердная блокада (расширение $\text{P} > 120 \text{ мс}$, двухфазный Р), имеющаяся у 6,7–23,3 % пациентов с ESUS, является фактором, указывающим на более высокий риск повторного инсульта и выявления ФП [8].

Другим состоянием, ассоциированным с ФП, является пароксизмальная наджелудочковая тахикардия — доброкачественное нарушение ритма, которое самостоятельно не увеличивает риск инсульта, однако коррелирует с верификацией ФП в течение одного года у 12 % пациентов, а у 19 % — в течение 31 месяца [9].

Маркером повышенной эктопической активности при ПК является наджелудочковая экстрасистолия, диагностируемая у 25 % пациентов с ESUS и увеличивающая вероятность выявления ФП в 1,8–3,2 раза [8]. Пороговые значения эктопической активности, ассоциированные с повышенным риском ФП, включают ≥ 30 наджелудочковых экстрасистол в час или наличие пароксизмов продолжительностью ≥ 1 часа. По данным исследования EMBRACE (Event Monitoring Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event), частота наджелудочковых экстрасистол ≥ 500 в сутки ассоциирована с 25–40 % вероятностью выявления ФП против < 9 % при количестве < 100 в сутки [10].

К структурным маркерам ПК относится дилатация ЛП, определяемая при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) при диаметре ЛП $> 40 \text{ мм}$, индексе объема ЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$, индексе диаметра ЛП $\geq 3 \text{ см/м}^2$ [8]. Дилатация ЛП связана с развитием ФП, является значительным предиктором инсульта, а также фактором риска рецидивирующих кардиоэмболических и криптогенных инсультов [11].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием позволяет оценить распространенность фиброза предсердий, которая значимо выше у пациентов с ESUS и сопоставима с таковой у больных с инсультом на фоне ФП [12–14].



Показатель терминальной части зубца Р в отведении V1 (PTFV1)

= произведение амплитуды (μV) и продолжительности (мс) отрицательной части зубца Р

Рисунок. Пример оценки величины показателя терминальной части зубца Р в отведении V1 (PTFV1), рассчитанного как произведение амплитуды и продолжительности конечной отрицательной части зубца Р в V1 [5]

Ушко ЛП играет значимую роль в патогенезе формирования внутрисердечного тромба при ФП — более 90 % тромбов локализуется в этой области в связи со снижением скорости кровотока, по данным исследований до $< 20 \text{ см/с}$, и застоем крови [15]. Вероятность ФП также повышается при наличии феномена раннего эхоконтрастирования. Компьютерная томография (КТ) сердца позволяет дополнительно оценить морфологию ушка ЛП, при этом фактором риска являются формы, отличные от «куриного крылышка», в том числе «сачок», «кактус», «цветная капуста» [16].

Среди лабораторных биомаркеров наибольшее значение имеют мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), которые образуются из предшественника, синтезируемого кардиомиоцитами при изменении внутрисердечного давления, в связи с чем они являются одними из наиболее изученных маркеров сердечной дисфункции. Исследования показали, что повышение NT-proBNP было ассоциировано с большей частотой выявления ФП при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), а также высоким риском инсульта, наиболее сильной была ассоциация с кардиоэмболическим подтипом [17, 18].

Некоторыми исследователями также обнаружена связь между повышением сердечного тропонина и кардиоэмболическим инсультом [19].

Субклиническая фибрилляция предсердий

ФП является кардиальным источником эмболии высокого риска в соответствии с критериями TOAST, и ее выявление позволяет классифицировать ИИ как кардиоэмболический [20]. Несмотря на пристальное внимание к проблеме ФП, она сохраняет свою актуальность не только в связи с диагностическими сложностями, обусловленными пароксизмальным и бессимптомным течением, но и в связи с более высокой степенью тяжести инсульта и смертностью по сравнению с пациентами без ФП [21, 22].

Важно отметить, что инсульт может являться первым проявлением ФП: до 10 % ИИ связаны с впервые диагностированной при госпитализации ФП, а более чем в 25 % случаев ИИ, ассоциированных с ФП, именно инсульт был первым ее проявлением [23, 24]. При этом даже короткие пароксизмы могут вызывать протромботическое состояние, сохраняющееся в течение некоторого времени после восстановления ритма. Длительный мониторинг ритма позволяет верифицировать субклиническую ФП у 8–28 % пациентов, при этом эпизоды ФП > 6 минут ассоциированы с увеличением риска тромбоемболических осложнений в 2,5 раза [25]. Помимо этого, ФП, возникающая на фоне ПК, вторично нарушает функцию предсердий и приводит к их ремоделированию, что дополнительно повышает риск тромботических осложнений.

Стратегии диагностики ФП включают применение различных методов: от прикроватного мониторинга, стандартного и продленного ХМ ЭКГ до использования имплантируемых петлевых ре-

гистраторов и устройств на основе носимых технологий, в том числе смарт-часов. Согласно современным рекомендациям, 24-часовое ХМ ЭКГ показано всем пациентам с ИИ, тогда как при подозрении на кардиоэмболический генез продолжительность мониторинга должна составлять не менее 72 часов [26].

Результаты исследований показывают, что более длительная продолжительность мониторинга увеличивает вероятность обнаружения ФП. По данным исследования FIND-AF (Future Innovations in Novel Detection for Atrial Fibrillation), при сравнении более продолжительного мониторинга ритма с помощью трех 10-дневных ХМ ЭКГ со стандартным, в течение 6 месяцев впервые диагностированная ФП у пациентов с ИИ была выявлена в 13,5 % случаев в группе продолжительного мониторинга по сравнению с 4,5 % в контрольной группе [27]. Большое значение имеет также своевременность начала мониторинга: проведение ХМ ЭКГ в первые несколько суток позволяет диагностировать ФП в 22 % случаев против 6 % при отсроченном обследовании [28].

Учитывая высокую распространенность ФП, впервые диагностированной после КИ (до 20,8 %), а также известные предикторы, в том числе возраст старше 75 лет, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь, для быстрой оценки вероятности нового эпизода ФП у пациентов с ИИ и отбора пациентов для длительного мониторинга ритма разработаны шкалы риска: AF-ESUS (табл. 2), C2HEST (табл. 3), CHARGE-AF, CHASE-LESS, BROWN-ESUS и другие [29–33]. Диагностически значимой в отношении выявления ФП при КИ может также являться шкала CHA2DS2-VASc (табл. 4) [8, 34].

Таблица 2

ШКАЛА AF-ESUS

Критерий	Баллы, начисляемые или вычитаемые для подсчета суммарного результата
Возраст ≥ 60 лет	3
Артериальная гипертензия	2
Гипертрофия левого желудочка	-1
Диаметр левого предсердия > 40 мм	2
Фракция выброса левого желудочка < 35 %	-3
Любая наджелудочковая экстрасистолия	1
Подкорковый очаг	-2
Нестенозирующая каротидная бляшка	-3
Диагностически значимым является показатель > 0 баллов, ассоциированный с вероятностью выявления нового эпизода фибрилляции предсердий (ФП) в 25 % случаев. При значении ≤ 0 баллов ФП впервые диагностируется у 1,97 % пациентов [27]	

ШКАЛА C2HEST

Критерий	Баллы
Ишемическая болезнь сердца / хроническая обструктивная болезнь легких	1–2
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	1
Систолическая сердечная недостаточность	2
Тиреотоксикоз	1

Примечание: Риск считается умеренным при суммарном значении 2–3 балла и высоким при суммарном результате ≥ 4 балла [28].

Таблица 4

ШКАЛА CHA2DS2-VASC [32]

Критерий	Баллы
Сердечная недостаточность / дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболия	2
Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, бляшка в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание: Данная шкала диагностически значима в отношении развития первого криптогенного инсульта у пациентов с синусовым ритмом, получающих антиагрегантные препараты при результате ≥ 4 баллов, при этом результат ≥ 2 баллов у больных с ESUS (embolic stroke of undetermined source — эмболический инсульт из неустановленного источника) ассоциирован с выявлением фибрилляции предсердий при использовании длительного мониторинга, а значение > 2 баллов у женщин и > 1 балла у мужчин указывает на повышенный риск повторного ишемического инсульта в 3 раза [7].

Аорто-артериальная эмболия

Согласно классификации TOAST, при наличии значимого стеноза экстра- или интракраниальных артерий, а также их окклюзии ипсилатерально очагу поражения ИИ диагностируется как атеротромботический [20]. Однако значимую роль в тромбоэмбогенезе играют такие состояния, как атероматоз дуги аорты (АДА), экстракраниальные и интракраниальные нестенозирующие атеросклеротические бляшки [35]. Помимо этого, ИИ считается криптогенным при стенозирующем атеросклерозе в сочетании с одной или несколькими другими возможными причинами.

Атероматоз дуги аорты

Исследования показали, что АДА увеличивает риск инсульта в 4 раза, тогда как имеющаяся осложненная атеросклеротическая бляшка (АСБ) толщиной ≥ 4 мм с мобильным компонентом/изъязвле-

нием ассоциирована с повышением риска почти в 6 раз [36]. Патологоанатомические исследования выявляют изъязвленные АСБ дуги аорты у 26 % пациентов с ИИ против 5 % с другими неврологическими заболеваниями, при этом их распространенность у пациентов с КИ составляет 57,8 % против 20,2 % у пациентов с установленной причиной ИИ [37].

Основным патогенетическим механизмом является разрыв АСБ с последующей тромбоэмболией или пассаж ее фрагмента. Источниками становятся не только восходящий отдел и дуга аорты, но и дистальные части до 5 см от подключичной артерии за счет ретроградного кровотока в диастолу, что может быть более выражено при сопутствующей митральной недостаточности. Помимо этого, может развиваться системная эмболия в висцеральные органы и конечности [35].

Особенностями очагов при нейровизуализации являются их мультитерриториальность — 21 % при

АДА и 13 % у пациентов без АДА, что объясняется фрагментацией тромба при его отрыве [38].

Золотым стандартом диагностики АДА является чреспищеводная ЭхоКГ, выявляющая АДА у 4,6–25,2 % пациентов с КИ. Однако данный метод является полуинвазивным, поэтому среди других исследований используют КТ-ангиографию, позволяющую также выявить атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий, реже МРТ аорты, несмотря на высокую эффективность протокола трехмерной (3D) МРТ [7, 39]. Интраоперационно возможно проведение эпияортального ультразвукового исследования, заключающегося в непосредственном контакте датчика со стенкой аорты.

Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий

Помимо оценки процента стеноза, важнейшим фактором риска тромбоза является фенотип АСБ. Нестенозирующие АСБ высокого риска чаще выявляют на ипсилатеральной инсультовой стороне (32,5 %), чем контралатерально (4,6 %) [5]. Кроме того, по результатам исследования CARE II такие АСБ встречались у пациентов с ИИ в 1,5 раза чаще, чем гемодинамически значимый атеросклероз, а 56 % АСБ высокого риска были выявлены в сосудах со стенозом < 50 % [40].

Факторами повышенного риска являются толщина АСБ > 3 мм, эхопрозрачная (гипоэхогенная) структура, неоваскуляризация, изъязвление, разрыв фиброзной капсулы, кровоизлияния в АСБ, воспаление, богатое липидами ядро, микроэмболические сигналы, для диагностики которых наибольшее значение имеют МРТ, ультразвуковое исследование, а также КТ-ангиография, позитронно-эмиссионная томография [35].

Однако проблемой верификации нестенозирующего атеросклероза является феномен позитивного ремоделирования, который заключается в том, что на ранних этапах формирования бляшки происходит увеличение наружного диаметра артерии, тогда как внутренний диаметр остается сохранным, что затрудняет использование контрастных методов исследования [41].

Биомаркерами, представляющими потенциальный интерес для изучения нестенозирующих АСБ при ESUS, являются лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности (Lectin-like oxidized LDL receptor 1, LOX-1), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (Macrophage chemoattractant protein, MCP-1/CCL2), матриксная металлопротеиназа 9 (Matrix metalloproteinase 9, MMP9), интерлейкин-1 β (Interleukin 1 β),

IL-1 β), интерлейкин-6 (Interleukin 6, IL-6), CD36, оментин-1, хрящевой гликопротеин 39 (Chitinase-3-like-1, YKL-40), гранзим Б, комплемент 5b-9, С-реактивный белок, липопротеин А, холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности (не-ЛВП холестерин), мочевиная кислота, количество нейтрофилов, повышенные уровни которых, по данным нескольких исследований, были ассоциированы с прогрессированием, нестабильностью АСБ или высоким риском инсульта [42].

Интракраниальный атеросклероз

Интракраниальный атеросклероз (ИКА) является одной из самых распространенных причин ИИ. К факторам риска ИКА относят пожилой возраст, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа [43]. ИКА может быть изолированным, но чаще сочетается с другими локализациями атеросклероза и причинами ИИ.

Диагностика ИКА по критериям ESUS требует проведения транскраниальной доплерографии, КТ- и МР-ангиографии или селективной дигитальной ангиографии [1]. Нестенозирующие АСБ выявляются в 2,4–17,4 % случаев в зависимости от локализации, среди них 30 % АСБ средней мозговой артерии (СМА) приводят к стенозу до 30 % [44].

Однако причиной недооценки АСБ интракраниальных артерий являются трудности визуализации и феномен позитивного ремоделирования. С целью дополнительной оценки АСБ, ее распространения, морфологии, ремоделирования стенки артерии, накопления контраста и кровоизлияния, а также дифференциальной диагностики с другими сосудистыми патологиями используется VWI (Vessel Wall Imaging — режим визуализации сосудистой стенки) режим МРТ, что способствует изменению этиологии инсульта у 55 % пациентов [45]. Данный режим позволяет оценить истинное состояние сосудистой стенки и выявляет АСБ более чем у 50 % пациентов с ИИ при отсутствии гемодинамически значимого стенозирования [46].

Патогенетические механизмы включают артерио-артериальную эмболию, гипоперфузию, атероматоз перфорантных сосудов, тромбоз *in situ* и нарушение вымывания эмболов из гипоперфузированной ткани. Артерио-артериальная эмболия и гипоперфузия становятся причиной инсульта у 37 % пациентов, а изолированная гипоперфузия — у 35 % [35].

Заключение

Проблема криптогенного ишемического инсульта, в особенности в рамках концепции ESUS, остается одной из наиболее сложных и актуальных в современной кардиологии и неврологии. Значительная

доля инсультов, традиционно относимых к категории инсультов неизвестной этиологии, на самом деле ассоциирована со скрытыми кардиальными и артериальными эмбологенными субстратами.

Несмотря на отсутствие универсальных диагностических критериев для одного из ключевых предикторов инсульта — предсердной кардиопатии, существует комплекс электро- и эхокардиографических маркеров, а также биомаркеров сыворотки крови, применение которых в клинической практике позволяет стратифицировать риск и идентифицировать вероятный кардиоэмболический генез ишемического события. Более сложной проблемой может являться верификация пароксизмов субклинической ФП, требующая длительного мониторинга ЭКГ, для чего особенно эффективным служит использование имплантируемых петлевых регистраторов.

Важнейшим направлением верификации аортоартериальной эмболии является оценка эмбологенного потенциала атеросклеротических бляшек, а не только степени стеноза. Это возможно с помощью современных методов визуализации (МРТ в режиме VWI, КТ-ангиография), позволяющих оценить их фенотип и нестабильность.

Таким образом, углубленное, целенаправленное и расширенное обследование пациентов с криптогенным инсультом с привлечением междисциплинарного подхода является обязательным условием для установления истинной причины инсульта. Это кардинально меняет тактику вторичной профилактики и открывает возможности для назначения персонализированной терапии, в первую очередь антикоагулянтов, при доказанном кардиоэмболическом подтипе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017;48(4):867–872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>
- Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>
- Kamatchum-Tatuene J, Wilman A, Saqqur M, Shuaib A, Jickling G. Prevalence of high-risk plaques and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1524–1535. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2658>
- Kato Y, Takahashi S. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke. *Front Neurol.* 2022;13:839398. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.839398>
- Yaghi S. Diagnosis and management of cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2023;29(2):462–485. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001217>
- Демин Д. А., Кулеш А. А., Янишевский С. Н., Климчук Д. О., Мехряков С. А., Сыромятникова Л. И. и др. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский совет.* 2022;16(21):8–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>
- Demin DA, Kulesh AA, Yanishevskiy SN, Klimchuk DO, Mekhryakov SA, Syromyatnikova LI, et al. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2022;16(21):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>
- Hamer M, Kienzle M, Olshan A, Capasso R, Garan H, Ruskin J. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):984–988. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00521-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00521-2)
- Gladstone D, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mammadani M, Healey J, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015;46(4):936–941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008714>
- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2015;46(6):1488–1493. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>
- Fonseca A, Alves P, Inácio N, Marto J, Viana-Baptista M, Pinho-E-Melo T, et al. Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2018;49(3):734–737. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019641>
- Kühnlein P, Mahnkopf C, Majersik J, Wilson B, Mitlacher M, Tirschwell D, et al. Atrial fibrosis in embolic stroke of undetermined source: a multicenter study. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3634–3639. <https://doi.org/10.1111/ene.15022>
- Bifulco S, Scott G, Sarairah S, Birjandian Z, Roney C, Niederer S, et al. Computational modeling identifies embolic stroke of undetermined source patients with potential arrhythmic substrate. *Elife.* 2021;10:e64213. <https://doi.org/10.7554/eLife.64213>
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation III study: rationale, design, and patient features. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997;6(5):341–353. [https://doi.org/10.1016/S1052-3057\(97\)80217-0](https://doi.org/10.1016/S1052-3057(97)80217-0)
- Gwak D, Kim Y, Park H, Kim M, Lee J, Kim S, et al. Impact of left atrial appendage morphology on recurrence in embolic stroke of undetermined source and atrial cardiopathy. *Front Neurol.* 2021;12:679320. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679320>
- Nadarajah R, Wu J, Fröhlich H, Gale C. Future Innovations in Novel Detection for Atrial Fibrillation (FIND-AF): pilot study of an electronic health record machine learning algorithm-guided intervention to identify undiagnosed atrial fibrillation. *Open Heart.* 2023;10(2):e002331. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002447>
- Cushman M, Judd S, Howard V, Kissela B, Gutiérrez O, Jenny N, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and stroke risk: the reasons for geographic and racial differences in stroke cohort. *Stroke.* 2014;45(6):1646–1650. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004712>

19. Merkler A, Gialdini G, Yaghi S, Okin P, Iadecola C, Navi B, et al. Association between troponin levels and embolic stroke of undetermined source. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):e005905. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005905>
20. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
21. Elsheikh S, Hill A, Irving G, Lip G, Abdul-Rahim A. Atrial fibrillation and stroke: state-of-the-art and future directions. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49:102181. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102181>
22. Vinding N, Kristensen S, Rørth R, Butt J, Kruse C, Østergaard L, et al. Ischemic stroke severity and mortality in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(19):e026723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022638>
23. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey J, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation.* 2017;135(19):1851–1867. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
24. Freedman B, Potpara T, Lip G. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):806–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)
25. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann G, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):282–290. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30002-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30002-9)
26. Jauch E, Saver J, Adams H, Bruno A, Connors J, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870–947. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>
27. Nadarajah R, Wahab A, Reynolds C, Raveendra K, Askham D, Dawson R, et al. Future Innovations in Novel Detection for Atrial Fibrillation (FIND-AF): pilot study of an electronic health record machine learning algorithm-guided intervention to identify undiagnosed atrial fibrillation. *Open Heart.* 2023;10(2):e002447. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002447>
28. Rubio Campal J, García Torres M, Fernández de la Vara Prieto R, García Arribas D, Marín R, Almendro Delia M, et al. Detecting atrial fibrillation in patients with an embolic stroke of undetermined source (from the DAF-ESUS registry). *Am J Cardiol.* 2020;125(3):409–414. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.047>
29. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Identification of patients with embolic stroke of undetermined source and low risk of new incident atrial fibrillation: the AF-ESUS score. *Int J Stroke.* 2021;16(1):29–38. <https://doi.org/10.1177/1747493020925281>
30. Li Y, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guilion L, Joung B, et al. C2 HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a french nationwide study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012546. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012546>
31. Pajareya P, Phutinart S, Siranart N, Paksin S, Jansem P, Anukoolwittaya P, et al. Natural courses of atrial fibrillation following cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2025;25(4):207–217. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2025.06.006>
32. Ashburner J, Wang X, Li X, Khurshid S, Ko D, Trisini Lipsanopoulos A, et al. Re-CHARGE-AF: recalibration of the CHARGE-AF model for atrial fibrillation risk prediction in patients with acute stroke. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(21):e022363. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022363>
33. Hsieh C, Lee C, Sung S. Development of a novel score to predict newly diagnosed atrial fibrillation after ischemic stroke: the CHASE-LESS score. *Atherosclerosis.* 2020;295:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.003>
34. Ekizoglu E, Gezegen H, Ulusoy E, Tütüncü M, Demir T, Baykan B. CHADS 2 and CHA 2 DS 2 -VASc scores can guide the evaluation of cryptogenic ischemic stroke. *Neurol India.* 2021;69(6):1716–1721. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.333504>
35. Кулеш А. А., Демин Д. А., Виноградов О. И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет.* 2021;(4):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>
- Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(4):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>
36. Cui X, Li Y, Liu J, He S, Liu M. Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2014;7(3):185–191. <https://doi.org/10.1111/jebm.12113>
37. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Bousser M, Hauw J. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1992;326(4):221–225. <https://doi.org/10.1056/NEJM199201233260402>
38. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz S, Afzal M, Sirimarco G, Perlepe K, et al. Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source: an exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS trial. *Stroke.* 2019;50(11):3184–3190. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025813>
39. Harloff A, Dudler P, Frydrychowicz A, Strecker C, Stroh A, Geibel A, et al. Reliability of aortic MRI at 3 Tesla in patients with acute cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(5):540–546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.125211>
40. Zhao X, Hippe DS, Li R, Canton GM, Sui B, Song Y, CARE II Study Collaborators, et al. Prevalence and characteristics of carotid artery high-risk atherosclerotic plaques in Chinese patients with cerebrovascular symptoms: a Chinese atherosclerosis risk evaluation II study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005831. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005831>
41. Sannanjanja B, Zhu C, Mossa-Basha M. Vessel wall imaging in cryptogenic stroke. *Radiol Clin North Am.* 2023;61(3):491–500. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2023.01.006>
42. Kamtchum-Tatuene J, Jickling G. Non-stenotic carotid plaques in embolic stroke of unknown source. *Front Neurol.* 2021;12:655674. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.655674>
43. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet.* 2014;383(9921):984–998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61088-0)
44. Amarenco P. Underlying pathology of stroke of unknown cause (Cryptogenic Stroke). *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(Suppl 1):97–103. <https://doi.org/10.1159/000200446>
45. Schaafsma J, Rawal S, Coutinho J, Rasheed A, Kooi M, Sacchetti D, et al. Diagnostic impact of intracranial vessel wall MRI in 205 patients with ischemic stroke or TIA. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1701–1706. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6202>
46. Wang Y, Liu X, Wu X, Degnan A, Malhotra A, Zhu C. Culpit intracranial plaque without substantial stenosis in acute ischemic stroke on vessel wall MRI: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2019;287:112–121. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.907>

Вклад авторов

С. А. Дрешина — разработка общей концепции, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; С. Н. Янишевский — разработка общей концепции,

редактирование текста, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, утверждение текста рукописи, научное руководство, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Оба автора прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. A. Dreshina — concept, data collection, analysis and interpretation, writing – original draft, revision and editing; S. N. Yanishevskiy — concept, revision and editing, critical assessment of the intellectual content, scientific guidance, final decision of submission. Both authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Дрешина Софья Александровна — врач-невролог, ординатор кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0002-3742-6454, e-mail: dreshina_sa@almazovcentre.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

Author information

Sofya A. Dreshina, Neurologist, Resident, Department of Neurology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0002-3742-6454, e-mail: dreshina_sa@almazovcentre.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc (in Medicine), Associate Professor, Head, Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.831-005.4-07:612.11



Микровезикулы при ишемическом инсульте (обзор)

**М. В. Бражников¹, М. А. Кутлубаев², И. Г. Мустафин³,
Т. Р. Галиуллин^{1,2}, А. В. Самородов²**

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Кутлубаев Мансур Амирович,
ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.
E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
27.04.25 и принята к печати 20.06.25.

Резюме

В настоящее время идет активное изучение микровезикул периферической крови у пациентов с ишемическим инсультом. Большинство исследований указывают на увеличение уровня циркулирующих микровезикул в различные периоды инсульта. Имеющиеся данные позволяют рассматривать уровень микровезикул в качестве потенциального биомаркера атеротромботического подтипа ишемического инсульта. Тяжесть инсульта, объем поражения головного мозга, а также его исход коррелируют с уровнем микровезикул в периферической крови. В перспективе определение микровезикул поможет выявить пациентов с высоким риском развития инсульта. Дальнейшие работы должны определить диагностическую и прогностическую значимость различных фенотипов микровезикул в отношении исходов инсульта. Актуально также изучение микровезикул в качестве мишеней для лечения и профилактики инсульта.

Ключевые слова: микровезикулы, инсульт, тромбоз, атеросклероз, биомаркеры

Для цитирования: Бражников М. В., Кутлубаев М. А., Мустафин И. Г., Галиуллин Т. Р., Самородов А. В. Микровезикулы при ишемическом инсульте (обзор). Артериальная гипертензия. 2025;31(5):393–402. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2515>. EDN: BIGWIE

Microvesicles in ischemic stroke

**M. V. Brazhnikov¹, M. A. Kutlubaev², I. G. Mustafin³,
T. R. Galiullin^{1,2}, A. V. Samorodov²**

¹ Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author:

Mansur A. Kutlubaev,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin str., Ufa, 450008 Russia.
E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Received 27 April 2025;
accepted 20 June 2025.



Abstract

Peripheral blood microvesicles in patients with ischemic stroke are being profoundly investigated. Most works indicate an increase in the level of circulating microvesicles during different periods of stroke. The available data suggest that the level of microvesicles is a potential biomarker of the atherothrombotic subtype of ischemic stroke. Stroke severity, brain lesion volume, and outcome correlate with the level of microvesicles in peripheral blood. In the long term, the detection of microvesicles will help identify patients at high risk of stroke. Further work should determine the diagnostic and prognostic role of different microvesicle phenotypes in relation to stroke outcomes. Microvesicles should be also evaluated as targets for the treatment and prevention of stroke.

Key words: microvesicles, stroke, thrombosis, atherosclerosis, biomarkers

For citation: Brazhnikov MV, Kutlubaev MA, Mustafin IG, Galiullin TR, Samorodov AV. Microvesicles in ischemic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):393–402. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2515>. EDN: BIGWIE

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из основных причин длительной инвалидизации и смертности населения в развитых странах [1]. Наиболее распространенная форма ОНМК — ишемический инсульт, который составляет около 80% от всех форм. Несмотря на большое число исследований в данной области, подходы к профилактике и лечению ОНМК остаются недостаточно разработанными. В связи с этим сохраняется актуальность поиска биомаркеров для прогнозирования исходов, а также новых мишеней для лечения и профилактики ишемического инсульта. В последние годы существенное внимание в исследовании цереброваскулярной патологии уделяется микровезикулам, которые играют важную роль в развитии сосудистой патологии [2].

Микровезикулы (МВ) — это мембранные частицы чрезвычайно малого размера (100–1000 нм), изначально названные «тромбоцитарной пылью». Они циркулируют в плазме крови и других биологических жидкостях (слюне, ликворе, бронхоальвеолярном лаваже, синовиальной жидкости, моче) как в норме, так и при патологии [3]. Микровезикулы не содержат ядра, поэтому не синтезируют белки и содержат только те, которые характерны для «материнской» клетки. Предполагается, что их концентрация тесно связана с процессами пролиферации и гибели клеток, в связи с чем они могут служить биомаркерами различных патологических состояний. Ряд исследований показал, что уровень МВ значительно изменяется при таких заболеваниях, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), ишемическая болезнь сердца и др.

Цель данного обзора — проанализировать имеющиеся в литературе данные по роли МВ в развитии и течении ишемического инсульта.

Виды микровезикул

Микровезикулы плазмы крови человека гетерогенны и имеют различное происхождение. Среди них выделяют: тромбоцитарные МВ, эритроцитарные МВ, лейкоцитарные МВ, эндотелиальные МВ, гладкомышечные МВ и др. [4]. Наиболее изученные и многочисленные микрочастицы, циркулирующие в плазме крови, — тромбоцитарные МВ. Они представляют особый интерес, так как тесно связаны со свертывающей системой крови. Активация и агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта. Тромбоцитарные МВ содержат те же рецепторы и прокоагулянтные белки, что и сами тромбоциты, следовательно, обладают прокоагулянтной активностью. Исследования последних лет показали, что уровень циркулирующих в периферической крови МВ повышается у пациентов с ОНМК, артериальной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и рядом других заболеваний [5]. Эндотелиальные МВ оказывают воздействие на тонус и проницаемость сосудов, гемостаз. Лейкоцитарные МВ остаются недостаточно изученными, их количество увеличивается при различных патологических процессах. Они участвуют в воспалительном процессе в стенке сосудов [6]. Роль эритроцитарных МВ при физиологических состояниях незначительна, однако при патологических процессах их образование связано с протромботической активностью, то есть они могут запускать каскад реакций свертывания крови [7]. Гладкомышечные МВ участвуют в пролиферации и миграции клеток мышечного слоя сосудистой стенки, а также в процессе асептического воспаления [8].

Образование микровезикул

Микровезикулы образуются в результате отделения от поверхности клетки фрагмента мембраны

с цитозольным компонентом внутри. Они формируются как в норме, так и при стимуляции или гибели клеток — тромбоцитов, эндотелиоцитов, лейкоцитов, гладкомышечных клеток и др. [8].

Образование МВ начинается при стимуляции дочерней клетки различными факторами: эндотоксинами, тромбином, активацией системы комплемента, медиаторами воспаления, аденозиндифосфатом, а также под действием гипоксии, стресса, апоптоза и т.д. Обычно фосфолипиды в цитоплазматической мембране клетки расположены асимметрично, но при формировании МВ нарушается асимметричное расположение фосфолипидов и повышается внутриклеточное содержание кальция. Этот процесс возникает в определенном участке плазмолеммы, так называемом «липидном рафте» — особом микродомене, обогащенном гликофинголипидами и холестерином [9]. Во внутреннем слое мембраны при обычных условиях находятся фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, а в наружном слое — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Это соотношение поддерживается такими ферментами, как флиппаза, флоппаза и скрамблаза. При стимуляции «материнской клетки» и повышении внутриклеточного кальция происходят ингибирование флиппазы и активация флоппазы и скрамблазы. Это приводит к образованию МВ за счет «выпячивания» и отделения фрагмента цитоплазматической мембраны [10, 11].

Функции микровезикул

На сегодняшний день описан целый ряд функций микровезикул: иммунологическая, транспортная, регуляция системы свертывания, участие в ангиогенезе и др. [4]. Иммунологическая функция связана с участием МВ в формировании воспалительного ответа. Они могут стимулировать продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления, тем самым принимая участие в формировании иммунновоспалительной реакции на повреждение ткани [12].

Транспортная функция заключается в доставке белков, липидов, матричной РНК, органелл от материнской клетки в соседние ткани. Все МВ способны к доставке заключенных в них различных макромолекул в другие клетки, тем самым опосредуют взаимодействие между клетками на расстоянии [13].

Про- и антикоагулянтная активность МВ осуществляется благодаря наличию фосфатидилсерина и тканевого фактора (рецептор фактора свертывания VIIa) на отрицательно заряженной поверхности их мембран. При их помощи происходят взаимодействие и последовательная активация факторов свертывания. Тканевой фактор участвует в инициации свертывания, что приводит к образованию основного фермента свертывания — тромбина [5].

Эндотелиальные МВ принимают участие в процессе ангиогенеза. Ангиогенная активность осуществляется за счет наличия в МВ матричных металлопротеиназ, вовлеченных в процесс образования капилляров и миграции клеток эндотелия. Однако при значительном повышении концентрации эндотелиальных МВ они начинают продуцировать активные формы кислорода, что приводит к развитию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [14].

Гладкомышечные МВ участвуют в восстановлении сосудистой стенки после повреждения за счет стимуляции адгезии и миграции клеток. Они участвуют в процессе кальцификации, а также, связываясь с факторами свертывания, могут участвовать в тромбообразовании [8].

Потенциальная роль микровезикул в патогенезе ОНМК

Микровезикулы, участвуя в процессе тромбообразования, могут менять проницаемость и тонус сосудистой стенки, участвовать в регуляции асептической воспалительной реакции, которая сопровождает различные формы сосудистой патологии. Они также обладают антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Повышение уровня МВ в периферической крови человека рассматривается в качестве биологического маркера и предиктора возникновения инсульта, а также может стать точкой приложения новых методов патогенетической терапии и профилактики ОНМК [15].

Тромбоцитарным МВ принадлежит ключевая роль в регуляции гемостаза, коагуляции, ангиогенеза и воспаления [16, 14]. Они могут связывать факторы коагуляции, активировать тромбоциты. Тромбоцитарные микрочастицы экспрессируют те же рецепторы, что и «материнская» тромбоцитарная клетка.

Тромбоцитарные микровезикулы

Выделяют несколько фенотипов тромбоцитарных МВ. CD41+ и CD61+, тромбоцитарные МВ, содержащие гликопротеин GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3), функционируют как рецепторы фибриногена и фактора Виллебранда, участвующие в агрегации тромбоцитов. CD62P+ (P-selectin), трансмембранный гликопротеин, играет ключевую роль в формировании состояния гиперкоагуляции. CD42a+ и CD42b+ содержат два мембранных гликопротеина, формирующих комплекс (GP)Ib-IX-V. Эта молекула выделяется на поверхности тромбоцита и служит в качестве рецептора для тромбина, фактора Виллебранда и др. [17]. Можно предположить, что циркулирующие в плазме крови тромбоцитарные МВ могут служить потенциальными биомаркерами ри-

ска развития и особенностей течения ишемического инсульта, а также эффективности его профилактики при использовании антиагрегантов, так как отражают процессы тромбообразования [18].

Эндотелиальные микровезикулы

Эндотелий сосудов играет важную роль в гемостазе, проницаемости сосудистой стенки, регуляции тонуса сосуда [19]. Если эндотелиальная клетка активируется фактором некроза опухоли альфа, фенотип ее МВ классифицируют как содержащих белок из группы адгезинов — E-selectin (CD62E+). Этот фенотип стимулирует миграцию лейкоцитов в область сосудистого воспаления. CD105+ (Endoglin) в большей степени выделяются в рамках воспаления и ангиогенеза. CD144+ (VE-cadherin), CD54+ (ICAM-1), CD146+ (MCAM) участвуют в регуляции проницаемости стенки сосуда. CD31+ (PECAM-1) — маркер апоптоза. CD106+ (VCAM-1) — фенотип, содержащий трансмембранный гликопротеин, маркер активации эндотелиоцитов [20]. Увеличение содержания эндотелиальных МВ при ишемическом инсульте может быть связано с их участием в процессе развития асептического воспаления эндотелия и эндотелиальной дисфункции [21].

Лейкоцитарные микровезикулы участвуют в сосудистом воспалении, облегчая взаимодействие между иммунными клетками, являясь источником аминокислот, они также участвуют в синтезе цитокинов. Лейкоцитарные МВ вызывают эндотелиальную дисфункцию путем снижения концентрации оксида азота, запускающего воспаление, а также процессы апоптоза и ангиогенеза. Формировать МВ способны моноциты, лимфоциты, нейтрофилы [22]. Микровезикулы нейтрофилов усиливают выделение MCP-1 (от англ. monocyte chemoattractant protein, моноцитарный хемотаксический протеин-1, вызывающий миграцию лейкоцитов в зону воспаления), ICAM-1 (от англ. intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, обеспечивающая адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления), VCAM-1 (от англ. vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, экспрессируется в сосудистом эпителии при ряде воспалительных процессов), E-селектина (гликопротеин, находящийся на клеточной поверхности, вырабатываемый клетками эндотелия при воспалении), TF (фактор свертывания крови III, активирует наружный путь коагуляции, входит в состав мембран большинства клеток организма). Они усиливают продукцию эндотелиальными клетками интерлейкинов (ИЛ) —

ИЛ-8 и ИЛ-6, снижают пролиферацию Т-клеток, участвуют в фибринолизе и ремоделировании тканей, активируют комплемент, а также имеют антимикробную активность. Микровезикулы моноцитов участвуют в передаче тканевого фактора нейтрофилам и его экспрессии, ангиогенезе атеросклеротической бляшки, активируют образование МВ в эндотелиальных клетках, вызывают апоптоз клеток гладкой мускулатуры. Микровезикулы лимфоцитов индуцируют рост сосудов *in vitro*, регулируют экспрессию ICAM-1, RhoA (от англ. Ras homolog family member A, член семейства гомологов Ras A), VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) и синтазы оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, вызывают дегрануляцию тучных клеток и секрецию ими ИЛ-8 и онкостатина М. Т-лимфоцитарные микровезикулы усиливают выделение синтазы NO и циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках. При инсульте уровень лейкоцитарных МВ может отражать выраженность воспалительной реакции, которая может быть как проявлением повреждения мозговой ткани в рамках ишемии, так и отражать развитие септических осложнений (пневмонии, уроинфекции и проч.) [6].

Перицитарные микровезикулы являются маркерами активации перицитов и сосудистого повреждения. Перициты — клетки, формирующие второй слой в капиллярах и посткапиллярах. Они участвуют в регуляции капиллярного кровотока, ангиогенезе, ремоделировании сосудов, функционировании гематоэнцефалического барьера. При ишемическом инсульте наблюдается уменьшение просвета капилляров. В исследованиях микрососудов головного мозга, подвергшихся ишемии, отмечено длительное снижение капиллярного кровотока, которое связывают с гибелью перицитов. Обнаружение этих клеток в интима крупных артерий доказывает их роль в патогенезе атеросклероза [23, 24] и потенциальную возможность их использования в качестве биомаркеров ишемического инсульта. В связи с этим перицитарные МВ могут рассматриваться как потенциальные маркеры атеротромбоза [25].

Микровезикулы

при ишемическом инсульте

Целый ряд исследований продемонстрировал повышение уровня различных МВ у пациентов с инсультом, однако в результатах отмечалась выраженная гетерогенность, которую можно объяснить различными методиками определения МВ; временем забора крови; критериями включения пациентов в исследование и др. Основные характеристики исследований по МВ при инсульте представлены в таблице.

**ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ,
ПОСВЯЩЕННЫХ ИЗУЧЕНИЮ МИКРОВЕЗИКУЛ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

Исследование	Выборка	Результаты	Ограничения
Lundström et al., 2020 [15]	N = 264 (211 чел. с некардиоэмболическим ИИ или ТИА, 53 чел. — группа контроля). Возраст > 45 лет	Уровень МВ, содержащих ТФ, повышен в острейшем, раннем восстановительном периоде инсульта	Отсутствуют данные по антитромботической терапии, исключены кардиоэмболические инсульты
Chen et al., 2015 [26]	N = 112 (53 чел. с атеротромботическим, 59 чел. с лакунарным подтипом); 35 чел. — группа контроля	Уровень тромбоцитарных МВ и MPV выше при ИИ по сравнению с контролем. Объем очага ишемии коррелирует с высоким уровнем МВ	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS, исследование не включает другие подтипы ИИ
Switonska et al., 2014 [28]	N = 103 (73 чел.: 20 чел. с проведенной ТЛТ, 53 чел. без ТЛТ, 30 чел. — контроль)	Уровень ТФ выше у пациентов с ИИ по сравнению с контролем Уровень МВ у пациентов без ТЛТ был выше, чем у пациентов после ТЛТ через 7 дней	Недостаточная выборка, ограниченная одним медицинским центром
Chiva-Blanch et al., 2016 [27]	N = 88 (44 чел.: 6 чел. с атеротромботическим подтипом, 13 чел. — с кардиоэмболическим, 7 чел. — с лакунарным, 16 чел. с ИИ неуточненной этиологии, 44 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше по сравнению с группой контроля после 7 и 90 дней. Не выявлена корреляция между уровнем циркулирующих микрочастиц и баллами по NIHSS	Выделялись все циркулирующие МВ, некоторые пациенты успели получить патогенетическую терапию
Simak et al., 2006 [20]	N = 64 (41 чел. с ИИ: 20 пациентов с NIHSS < 5 баллов и 21 пациент с NIHSS > 5 баллов, 23 пациента — группа контроля)	Рост всех фенотипов МВ у пациентов с высокими баллами по NIHSS по сравнению с группой контроля. Уровень МВ коррелирует с объемом поражения головного мозга	Отсутствует разделение по подтипам ИИ
Kuriyama et al., 2010 [32]	N = 171 (110 чел.: 34 чел. — лакунарный подтип, 41 чел. — атеротромботический подтип, 20 чел. — кардиоэмболический подтип, 15 чел. — неуточненной этиологии, 61 чел. — контроль)	Уровень МВ выше у пациентов с атеротромботическим подтипом по сравнению с кардиоэмболическим. Высокий уровень МВ может отражать степень поражения крупных сосудов ГМ атеросклерозом. У 58 чел. с атеротромботическим, кардиоэмболическим ИИ уровень МВ снизился спустя 6 мес.	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS
Jung et al., 2009 [19]	N = 348 (73 чел. с ИИ, 275 чел. — контроль)	Уровень эндотелиальных МВ выше у пациентов с ИИ, по сравнению с группой контроля. Уровень МВ коррелирует с объемом поражения головного мозга и баллами NIHSS	Нет оценки пациентов по NIHSS, mRS
Cherian et al., 2003 [29]	N = 405 (200 чел. с ИИ: 62 чел. — атеротромботический подтип, 67 чел. — лакунарный, 45 чел. — кардиоэмболический, 28 чел. — неуточненный, 205 чел. — контроль)	Уровни тромбоцитарных МВ, P-selectin и E-selectin были выше у пациентов с ИИ по сравнению с группой контроля в течение 7 дней после инсульта, через 3-6 мес. уровень тромбоцитарных МВ в крови оставался высоким, однако уровни P-selectin, E-selectin стали значительно ниже, чем у контрольной группы	Образцы крови брались в течение 7 дней и через 3–6 мес. от момента развития заболевания
Agouni et al., 2019 [35]	N = 132, (87 чел. — ИИ, 21 чел. — ТИА; 39 чел. — лакунарный, 10 чел. — атеротромботический, 11 чел. — кардиоэмболический, 3 чел. — неуточненный, 24 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше через 5 и 30 дней после ИИ по сравнению с группой контроля	Рассматривались все МВ средних размеров

Исследование	Выборка	Результаты	Ограничения
He et al., 2017 [22]	N = 146 (76 чел. с ИИ, 70 чел. — контроль)	Уровень лейкоцитарных МВ при инсульте выше по сравнению с контрольной группой	Забор образцов крови в течение 7 дней от развития инсульта
Huo et al., 2021 [33]	N = 571 чел. с нетяжелым ИИ (NIHSS < 15 баллов): 76 % (NIHSS 0–4 балла), 24 % (NIHSS 5–15 баллов)	Высокий уровень эндотелиальных и лейкоцитарных МВ связан с тяжелым исходом заболевания, высоким риском повторного ИИ, ИМ и смерти в следующие 3 года	Забор образцов крови в течение 7 дней от момента начала заболевания. Включены только пациенты с нетяжелым инсультом
Zhang et al., 2020 [34]	N = 163 (93 чел. с ИИ: 35 чел. с атеротромботическим, 24 чел. с кардиоэмболическим, 24 чел. с лакунарным, 8 чел. с ИИ другой этиологии, 70 чел. — контроль)	Уровень эндотелиальных МВ выше в острейшем периоде и связан с объемом поражения по данным КТ/МРТ, тяжестью по NIHSS и атеротромботическим подтипом	Не рассматривались пациенты после проведения тромболитической терапии
Rosińska et al., 2019 [30]	N = 148 (76 чел. с повторным ИИ, 72 чел. — контроль с факторами риска ССЗ)	Отсутствует связь между уровнем МВ и использованием ацетилсалициловой кислоты. Повышение уровня провоспалительных МВ — при повторных инсультах в течение года	Не рассматривались другие подтипы ИИ, не рассматривались первичные ИИ
Gaceb et al., 2024 [25]	N = 78 (39 чел. с ИИ, 39 чел. — группа контроля)	Уровень перицитарных МВ у пациентов через 24 ч. и 2–6 дней после ИИ был повышен по сравнению с контролем. Уровень перицитарных МВ не отличался в первые 6 ч. после ИИ по сравнению с контролем	Нет разделения по подтипам ИИ
Zhou et al., 2020 [31]	N = 90 (55 чел. с атеротромботическим подтипом ИИ после ТЭ со значением NIHSS 8–25 баллов, 35 чел. — контроль)	Уровень НВЛ, тромбоцитов, тромбоцитарных МВ был выше в месте окклюзии каротидной артерии, чем в восходящей аорте	Не рассматривались другие подтипы инсульта
Bang et al., 2023 [36]	N = 220 (45 чел. с ИИ и онкологическими заболеваниями, 39 чел. с онкологическими заболеваниями, 60 чел. с инсультом и 70 чел. — контроль)	Уровень МВ был выше у пациентов с ИИ и раком и не менялся, несмотря на использование антикоагулянтов, по сравнению с другими группами. Повышение уровня МВ связано с уровнем микроРНК-205-5p, микроРНК-645 и микроРНК-646	Забор образцов крови в течение 7 дней, не рассматривались другие патогенетические подтипы ИИ

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; ИМ — инфаркт миокарда; КТ — компьютерная томография; МВ — микровезикулы; МРТ — магнитно-резонансная томография; НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТЛТ — тромболитическая терапия; ТЭ — тромбэкстракция; MPV (mean platelet volume) — средний объем тромбоцитов; mRS (modified Rankin Scale) – модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США; TF (tissue factor) — тканевой фактор свертывания крови III.

Наибольшее число работ посвящено *тромбоцитарным* МВ. Большинство исследований [15, 26–32] продемонстрировали повышение уровня циркулирующих в периферической крови тромбоцитарных МВ у пациентов в острейшем и остром периоде ишемического инсульта. Если рассматривать связь между подтипом ишемического инсульта и уровнем тромбоцитарных МВ, то в исследованиях N. Kuriyama и соавторы (2010) [32], J. Rosińska и соавторы (2019) [30] выявили, что уровень тромбоцитарных МВ в периферической крови выше у паци-

ентов с атеротромботическим подтипом по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта. Примечательно, что уровень тромбоцитарных МВ коррелировал со степенью стеноза интракраниальных артерий. Это показывает, что уровень МВ может отражать выраженность атеросклеротического процесса. Результаты исследования продемонстрировали, что уровень МВ у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) оставался высоким спустя 5 и 30 дней от начала заболевания. Этим можно объяснить

высокий риск повторного ОНМК в первые недели после инсульта [31].

Ряд работ был направлен на оценку уровня *эндотелиальных* МВ [19, 20, 33, 34]. По данным большинства исследований, уровень всех фенотипов эндотелиальных МВ был выше у пациентов с более тяжелым ишемическим инсультом по шкале NIHSS (the National Institutes of Health Stroke Scale, шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США), по сравнению с более легким инсультом и с группой контроля. Следовательно, эндотелиальные МВ могут служить маркером степени повреждения мозга, что также доказывает их вовлечение в процессы эндотелиального воспаления стенки сосудов. Высокий уровень эндотелиальных МВ связан с худшим исходом заболевания и риском повторного ОНМК [33]. В некоторых работах [34, 35] исследовались эндотелиальные МВ, содержащие микроРНК (miR-155). Микро-РНК участвует в регуляции синтеза белковых молекул, критичных для многочисленных физиологических процессов, включая кроветворение, воспаление и дифференцировку клеток [36, 37].

Несколько работ было посвящено изучению уровня *лейкоцитарных* МВ у пациентов с ишемическим инсультом [22, 33, 34]. Исследование Z. Не и соавторы (2017) продемонстрировало рост количества лейкоцитарных МВ у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой. Однако не было выявлено связи между уровнем МВ и подтипом инсульта, а также его тяжестью по шкале NIHSS [22].

Количество циркулирующих МВ у пациентов с ишемическим инсультом было выше по сравнению с пациентами с ТИА [34]. У пациентов с ишемическим инсультом также отмечается повышение уровня *перицитарных* МВ [25].

В работе P. Zhou и соавторы (2020) определяли уровень тромбоцитарных МВ, тромбоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [31]. Они представляют собой сети из белков-гистонов внеклеточной ДНК, генерируемые нейтрофилами в ответ на воспалительные стимулы. НВЛ оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, трансформируя их фенотипы в прокоагулянтные [38]. Забор образцов крови осуществлялся у пациентов с ишемическим инсультом в месте окклюзии каротидной артерии во время проведения тромбэкстракции и из восходящей аорты. Уровень НВЛ, тромбоцитов, тромбоцитарных МВ оказался выше в месте окклюзии каротидной артерии, чем в восходящей аорте. Эти данные могут служить обоснованием для разработки комбинированной терапии ишемического инсульта: классической антитромбоцитарной и направленной непосредственно

против экспрессии НВЛ [31]. Эта стратегия может дать возможность снизить дозировку дезагрегантных препаратов, тем самым снижая риск возможных геморрагических осложнений.

В большинстве случаев МВ выделяли методом поточной цитометрии. Это измерение химических и физических свойств клеток по мере того, как клетки «протекают» одна за другой через луч лазера. Поскольку клетки рассеивают лазерный свет в различных направлениях, то свойства и количество МВ, такие как их относительный размер и сложность структуры цитоплазмы, могут быть точно измерены [39]. В единичных работах использовался метод анализа траекторий наночастиц. Это метод визуализации МВ в растворах. В основе данного метода лежит оптическая схема ультрамикроскопа. В ультрамикроскопе наблюдаются не сами наночастицы, а пятна дифракции света на них, что позволяет отслеживать перемещение (броуновское движение) наночастиц в поле зрения [40].

Проанализированные исследования имели ряд ограничений: небольшие размеры выборок, различные методики и время забора биологических образцов, количественного определения МВ в образцах (различные параметры центрифугирования, аппараты поточной цитометрии, время забора крови от момента возникновения заболевания); гетерогенность пациентов; различные критерии включения пациентов в самих исследованиях; не во всех работах приводится оценка тяжести состояния пациентов по NIHSS, mRS (modified Rankin Scale, модифицированная шкала Рэнкина), объему поражения головного мозга по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эти ограничения говорят о необходимости проведения дальнейших исследований с большими выборками, разработки унифицированной методики выделения МВ из образцов крови, разработки более четких критериев включения и исключения.

Заключение

В настоящее время идет активное изучение МВ периферической крови у пациентов с ишемическим инсультом. Большинство исследований указывают на увеличение уровня циркулирующих МВ в различные периоды инсульта. Имеющиеся данные демонстрируют, что уровень МВ может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера атеротромботического подтипа ишемического инсульта. Тяжесть заболевания, объем поражения головного мозга, а также исход заболевания коррелируют с уровнем МВ в периферической крови. В перспективе их определение поможет выявить пациентов с высоким риском развития инсульта. Дальнейшие работы должны определить диагно-

стическую и прогностическую значимость различных фенотипов МВ в отношении исходов инсульта. Актуально также изучение МВ в качестве мишеней для лечения и профилактики инсульта.

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета («ПРИОРИТЕТ-2030»). / This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (“PRIORITY-2030”).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, Yperzeele L, Wu S, Kutlubaev M, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke*. 2023;18(5):499–531. <https://doi.org/10.1177/17474930231156753>
2. van der Pol E, Böing AN, Gool EL, Nieuwland R. Recent developments in the nomenclature, presence, isolation, detection and clinical impact of extracellular vesicles. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):48–56. <https://doi.org/10.1111/jth.13190>
3. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*. 1967;13(3):269–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
4. Barteneva NS, Fasler-Kan E, Bernimoulin M, Stern JN, Ponomarev ED, Duckett L, et al. Circulating microparticles: square the circle. *BMC Cell Biol*. 2013;22(14):23. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-23>
5. Гомзикова М. О., Гайфуллина Р. Ф., Мустафин И. Г., Чернов В. М., Мифтахова З. Р., Галаявич А. С. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены и клетки*. 2013;8(1):6–11. <https://doi.org/10.23868/gc121588>
6. Gomzikova MO, Gaifullina RF, Mustafin G, Chernov VM, Miftahova ZR, Galyavich AS. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Genes & Cells*. 2013;8(1):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/gc121588>
7. Маркова К. Л., Коган И. Ю., Шевелева А. Р., Михайлова В. А., Сельков С. А., Соколов Д. И. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения. *Вестник РАМН*. 2018;73(6):378–387. <https://doi.org/10.15690/vramn1031>
8. Markova KL, Kogan IU, Sheveleva AR, Mikhailova VA, Selkov SA, Sokolov DI. Microvesicles of leukocyte origin. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):378–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1031>
9. Чабин И. А., Подоплелова Н. А., Пантелеев М. А. Влияние эритроцитов на свертывание крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(3):136–141. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141>
10. Chabin IA, Podoplelova NA, Panteleev MA. Red blood cells contribution in blood coagulation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(3):136–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141>
11. Kapustin AN, Shanahan CM. Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation. *J Physiol*. 2016;594(11):2905–14. <https://doi.org/10.1113/JP271340>
12. Радюхин В. А., Баратова Л. А. Молекулярные механизмы формирования рафтов биологических мембран. *Биоорганическая химия*. 2020;46(3):227–238. <https://doi.org/10.31857/S0132342320030264>
13. Radyukhin VA, Baratova LA. Molecular mechanisms of raft organization in biological membranes. *Russ J Bioorg Chem*. 2020;46:269–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1068162020030164>
14. Antwi-Baffour S, Adjei J, Aryeh C, Kyeremeh R, Kyei F, Seidu MA. Understanding the biosynthesis of platelets-derived extracellular vesicles. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):133–140. <https://doi.org/10.1002/iid3.66>
15. Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identification of a functional role for lipid asymmetry in biological membranes: phosphatidylserine-skeletal protein interactions modulate membrane stability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):1943–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.042688399>
16. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, Pastor J, Mauro LM, Horstman LL, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2003;145(6):962–970. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00103-0)
17. Schrick D, Molnár T, Tóké-Füzesi M, Molnár A, Ezer E. Circulating microvesicles in convalescent ischemic stroke patients: a contributor to high-on-treatment residual platelet reactivity? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(5):158. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705158>
18. Boulanger CM, Amabile N, Guérin AP, Pannier B, Leroyer AS, Mallat CN, et al. In vivo shear stress determines circulating levels of endothelial microparticles in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2007;49(4):902–908. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259667.22309.df>
19. Lundström A, Mobarrez F, Rooth E, Thålin C, von Arbin M, Henriksson P, et al. Prognostic value of circulating microvesicle subpopulations in ischemic stroke and TIA. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):708–719. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00777-w>
20. Amabile N, Guérin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddart J, et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3381–3388. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050535>
21. Момот А. П., Царигородцева Н. О., Федоров Д. В., Бишевский К. М., Вострикова Н. В., Климова Е. Е. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(2):4–14. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201>
22. Momot AP, Tsarigorodtseva NO, Fedorov DV, Bishevski KM, Vostrikova NV, Klimova EE. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200201>
23. Rosińska J, Maciejewska J, Narożny R, Kozubski W, Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles with high on-treatment platelet reactivity in convalescent ischemic stroke patients treated with acetylsalicylic acid. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1426–1436. PMID: 31999906
24. Jung KH, Chu K, Lee ST, Park HK, Bahn JJ, Kim DH, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2009;66(2):191–199. <https://doi.org/10.1002/ana.21681>
25. Simak J, Gelderman MP, Yu H, Wright V, Baird AE. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb*

- Haemost.* 2006;4(6):1296–1302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01911.x>
21. Wang JM, Su C, Wang Y, Huang YJ, Yang Z, Chen L, et al. Elevated circulating endothelial microparticles and brachial-ankle pulse wave velocity in well-controlled hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2009;23(5):307–315. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.137>
22. He Z, Tang Y, Qin C. Increased circulating leukocyte-derived microparticles in ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res.* 2017;154:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.03.025>
23. Сушков С. А., Лебедева Е. И., Мяделец О. Д. Перипиты как потенциальный источник неоангиогенеза. *Новости хирургии.* 2019;27(2):212–221. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.2.212>
- Sushkov SA, Lebedeva EI, Myadelets OD. Pericytes as a potential source of neoangiogenesis. *News of surgery.* 2019;27(2):212–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.2.212>
24. Михайлов П. В., Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Осетров И. А. Современный взгляд на роль перипитов в микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):4–14. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14>
- Mikhailov PV, Muravev AV, Tikhomirova IA, Osetrov IA. Modern view on the role of pericytes in the microcirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2024;23(2):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14>
25. Gaceb A, Roupé L, Enström A, Almasoudi W, Carlsson R, Lindgren AG, et al. Pericyte microvesicles as plasma biomarkers reflecting brain microvascular signaling in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2024;55(3):558–568. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045720>
26. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2313–2320. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.018>
27. Chiva-Blanch G, Suades R, Crespo J, Peña E, Padró T, Jiménez-Xarrié E, et al. Microparticle shedding from neural progenitor cells and vascular compartment cells is increased in ischemic stroke. *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0148176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148176>
28. Świtońska M, Słomka A, Sinkiewicz W, Żekanowska E. Tissue-factor-bearing microparticles (MPs-TF) in patients with acute ischaemic stroke: the influence of stroke treatment on MPs-TF generation. *Eur J Neurol.* 2015;22(2):395–401, e28-9. <https://doi.org/10.1111/ene.12591>
29. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, Thom J, Baker RI, McQuillan A, et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke.* 2003;34(9):2132–2137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4>
30. Rosińska J, Ambrosius W, Maciejewska J, Narożny R, Kozubski W, Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles and their phenotypes with carotid atherosclerosis and recurrent vascular events in patients after ischemic stroke. *Thromb Res.* 2019;176:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.01.014>
31. Zhou P, Li T, Jin J, Liu Y, Li B, Sun Q, et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *EBioMedicine.* 2020;53:102671. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102671>
32. Kuriyama N, Nagakane Y, Hosomi A, Ohara T, Kasai T, Harada S, et al. Evaluation of factors associated with elevated levels of platelet-derived microparticles in the acute phase of cerebral infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(1):26–32. <https://doi.org/10.1177/1076029609338047>
33. Huo S, Kränkel N, Nave AH, Sperber PS, Rohmann JL, Piper SK, et al. Endothelial and leukocyte-derived microvesicles and cardiovascular risk after stroke: PROSCIS-B. *Neurology.* 2021;96(6):e937–e946. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011223>
34. Zhang H, Chen G, Qiu W, Pan Q, Chen Y, Chen Y, et al. Plasma endothelial microvesicles and their carrying miRNA-155 serve as biomarkers for ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2020;98(11):2290–2301. <https://doi.org/10.1002/jnr.24696>
35. Agouni A, Parray AS, Akhtar N, Mir FA, Bourke PJ, Joseph S, et al. There is selective increase in pro-thrombotic circulating extracellular vesicles in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a study of patients from the Middle East and South-east Asia. *Front Neurol.* 2019;19:10:251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00251>
36. Bang OY, Kim EH, Oh MJ, Yoo J, Oh GS, Chung JW, et al. Investigators of the OASIS-CANCER Study. Circulating extracellular-vesicle-incorporated microRNAs as potential biomarkers for ischemic stroke in patients with cancer. *J Stroke.* 2023;25(2):251–265. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02327>
37. Столяр М. А., Горбенко А. С., Бахтина В. И., Мартынова Е. В., Москов В. И., Михалёв М. А. и др. Исследование уровня микроРНК miR-155 в крови пациентов с хроническим лимфолейкозом и Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(4):258–264. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-258-264>
- Stolyar MA, Gorbenko AS, Bakhtina VI, Martynova EV, Moskov VI, Mikhalev MA, et al. Study of the level of microRNA miR-155 in the blood of patients with chronic lymphocytic leukemia and Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics.* 2020;65(4):258–264. (In Russ.) doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-4-258-264
38. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Makatsariya NA, et al. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):335–350. doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238
39. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2017;37(2):163–176. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1128876>
40. Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. *Pharm Res.* 2010;27(5):796–810. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0073-2>

Вклад авторов

М. В. Бражников — поиск литературы, анализ источников, написание рукописи; М. А. Кутлубаев — разработка общей концепции статьи, редактирование рукописи; И. Г. Мустафин — редактирование рукописи; Т. Р. Галиуллин — редактирование рукописи; А. В. Самородов — разработка общей концепции статьи, редактирование рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

M. V. Brazhnikov — search, analysis of the literature, original draft preparation; M. A. Kutlubaev — concept, design and methodology, revision and editing of the draft; I. G. Mustafin — editing of the draft; T. R. Galiullin — editing of the draft; A. V. Samorodov — concept, editing of the draft. All authors have

approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Бражников Максим Владимирович — врач-невролог, ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, ORCID: 0009-0008-5959-388X, e-mail: trextmm@gmail.com;

Кутлубаев Мансур Амирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com;

Мустафин Ильшат Ганиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9683-3012, e-mail: ilshat64@mail.ru;

Галиуллин Тимур Рифович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением неврологии с функцией РСЦ ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, ORCID: 0000-0002-4558-6119, e-mail: trgaliullin@mail.ru;

Самородов Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9302-499x, e-mail: avsamorodov@gmail.com.

Author information

Maksim V. Brazhnikov, MD, Neurologist, Republican Clinical Hospital named after. G. G. Kuvatov, ORCID: 0009-0008-5959-388X, e-mail: trextmm@gmail.com;

Mansur A. Kutlubaev, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com;

Ilshat G. Mustafin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biochemistry, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0001-9683-3012, e-mail: ilshat64@mail.ru;

Timur R. Galiullin, MD, PhD, Head, Division of Neurology with the function of RVC, Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, ORCID: 0000-0002-4558-6119, e-mail: trgaliullin@mail.ru;

Alexander V. Samorodov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-9302-499x, e-mail: avsamorodov@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 618.2: 616.8-12-008.331.1-092



Цереброваскулярные и нейрокогнитивные риски преэклампсии: патогенез, острые осложнения и отдаленные последствия для матери и плода

**Е. С. Таскина, К. Г. Шаповалов,
В. А. Мудров, И. В. Кибалина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Контактная информация:

Таскина Елизавета Сергеевна,
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Горького, 39а, Чита, Россия, 672000.
E-mail: taskins@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
30.06.25 и принята к печати 22.09.25*

Резюме

Преэклампсия является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного акушерства. Данное осложнение беременности не только угрожает жизни матери и плода во время беременности, но и служит предиктором тяжелых цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. Преэклампсия вызывает как острые, так и хронические цереброваскулярные заболевания, которые обусловлены повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, нарушением церебральной ауторегуляции, гиперкоагуляцией и воспалением. В данном литературном обзоре проанализированы публикации за период с января 2010 г. по июнь 2025 г. с использованием информационных баз PubMed, Scopus, MEDLINE и eLibrary. Описаны особенности регуляции мозгового кровотока во время нормальной беременности и при преэклампсии. Цереброваскулярные осложнения преэклампсии во время беременности включают синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, геморрагический и ишемический инсульт, тромбоз церебральных венозных синусов. В отдаленный послеродовой период у женщин с анамнезом преэклампсии повышается риск нейрокогнитивных расстройств, включающих нарушение исполнительной функции и памяти. Также отмечаются значительные психосоциальные последствия в виде снижения качества жизни и социального функционирования, повышенный уровень тревожности, депрессии, что снижает адаптацию в стрессовых ситуациях повседневной жизни. Хроническая дисфункция гематоэнцефалического барьера может вызывать не только функциональные нейроваскулярные нарушения, но и морфологические изменения. В долгосрочной перспективе преэклампсия связана с повышением риска развития сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и инсульта. Потомство, рожденное от матерей с преэклампсией, имеет повышенный риск неврологических заболеваний, включая когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, депрессивные расстройства, эпилепсию и церебральный паралич.

Ключевые слова: преэклампсия, эклампсия, гипертензивные расстройства во время беременности, дисфункция гематоэнцефалического барьера, цереброваскулярные заболевания, нейрокогнитивные нарушения, инсульт

Для цитирования: Таскина Е. С., Шаповалов К. Г., Мудров В. А., Кибалина И. В. Цереброваскулярные и нейрокогнитивные риски преэклампсии: патогенез, острые осложнения и отдаленные последствия для матери и плода. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):403–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2547>. EDN: UPQZBT

Cerebrovascular and neurocognitive risks of preeclampsia: pathogenesis, acute complications and long-term consequences for mother and fetus

E. S. Taskina, K. G. Shapovalov,
V. A. Mudrov, I. V. Kibalina
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Corresponding author:
Elizaveta S. Taskina,
Chita State Medical Academy,
39a Gorky str., Chita, 672000 Russia.
E-mail: taskins@yandex.ru

Received 30 June 2025;
accepted 22 September 2025.

Abstract

Preeclampsia is one of the most significant medical and social problems of modern obstetrics. This complication of pregnancy not only threatens the life of the mother and fetus during pregnancy, but also serves as a predictor of severe cerebrovascular and cardiovascular complications in the long term. Preeclampsia causes both acute and chronic cerebrovascular diseases, which are caused by increased permeability of the blood-brain barrier, impaired cerebral autoregulation, hypercoagulation and inflammation. This literature review analyzes papers published from January 2010 to June 2025 and cited by PubMed, Scopus, MEDLINE, and eLibrary. The features of regulation of cerebral blood flow during normal pregnancy and preeclampsia are described. Cerebrovascular complications of preeclampsia during pregnancy include posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, hemorrhagic and ischemic stroke, and cerebral venous sinus thrombosis. In the long-term postpartum period, women with a history of preeclampsia have an increased risk of neurocognitive disorders, including impaired executive function and memory. There are also significant psychosocial consequences, i.e. decrease in the quality of life and social functioning, increased levels of anxiety, depression, which reduces adaptation to stressful situations of everyday life. Chronic dysfunction of the blood-brain barrier can cause not only functional neurovascular disorders, but also morphological changes. In the long term, preeclampsia is associated with an increased risk of vascular dementia, Alzheimer's disease, and stroke. Offspring born to mothers with preeclampsia have an increased risk of neurological diseases, including cognitive impairment, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, depressive disorders, epilepsy, and cerebral palsy.

Key words: preeclampsia, eclampsia, hypertensive disorders during pregnancy, dysfunction of the blood-brain barrier, cerebrovascular diseases, neurocognitive disorders, stroke

For citation: Taskina ES, Shapovalov KG, Mudrov VA, Kibalina IV. Cerebrovascular and neurocognitive risks of preeclampsia: pathogenesis, acute complications and long-term consequences for mother and fetus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):403–415. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2547>. EDN: UPQZBT

Введение

Преэклампсия поражает 5–8 % беременностей и является основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Преэклампсия характеризуется повышением систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. на сроке ≥ 20 недель беременности и дополнительно включает по крайней мере один из следующих критериев: протеинурия, тромбоцитопения, почечная недостаточность, нарушение функции печени, отек легких, церебральные или зрительные симптомы. Преэклампсия может возникать во время беременности, родов, а также в послеродовом периоде [2].

Согласно современным представлениям, преэклампсия связана с aberrантной инвазией трофобласта в матку и аномальным ремоделированием спиральных маточных артерий, что приводит к сниженной плацентарной перфузии, дисбалансу про- и антиангиогенных факторов и чрезмерной внутрисосудистой воспалительной реакции, приводящей к генерализованной эндотелиальной дисфункции [3]. В настоящее время активно изучается роль материнских инфламмасом, экспрессируемых на плаценте, в патогенезе преэклампсии. Инфламмасы представляют собой мультипротеиновые сигнальные комплексы, состоящие из рецепторов распознавания образов и провоспалительных каспаз, которые активируются в ответ на молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью, и другие триггеры, вызванные стрессом или патогенами [4].

Материнская церебральная сосудистая система крайне уязвима к неблагоприятным эффектам преэклампсии, которая вызывает как острые, так и хронические цереброваскулярные осложнения, обусловленные повышенной проницаемостью структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушением церебральной ауторегуляции, гиперкоагуляцией, нейровоспалением и нейродегенерацией [3, 5]. Цереброваскулярные заболевания являются непосредственной причиной примерно 70 % материнских смертельных исходов [6]. В настоящее время создано новое междисциплинарное направление в медицине под названием «нейроакушерство», направленное на разработку методов профилактики, диагностики и лечения неврологических осложнений во время беременности и родов [7].

Особенности регуляции мозгового кровотока во время нормальной беременности и при преэклампсии

Церебральный кровоток доставляет кислород, глюкозу и метаболиты к ГЭБ, через который они затем проникают в головной мозг с помощью спе-

циализированных клеточных транспортных систем [8]. Несмотря на то, что головной мозг составляет 2 % (или около 1,4 кг) массы нашего тела, он является высокометаболическим органом, потребляющим в состоянии покоя примерно 20 % энергии (или около 20 Вт) [9]. Скорость мозгового кровотока у взрослого человека обычно составляет 750 миллилитров в минуту или около 15 % сердечного выброса [8].

Головной мозг кровоснабжается из двух основных источников: переднего (система внутренних сонных артерий), обеспечивающего 70–85 % притока крови, и заднего (система позвоночных артерий). На основании мозга эти системы соединяются, формируя артериальный круг большого мозга (Виллизиев круг). Ключевую роль в этом соединении играют задние соединительные артерии, которые связывают внутреннюю сонную артерию (а точнее, среднюю мозговую артерию) с задней мозговой артерией. Передние отделы круга объединяются посредством передней соединительной артерии. Анатомия Виллизиева круга отличается значительной вариабельностью: он может быть замкнутым (классический вариант) или иметь те или иные варианты незамкнутости, что имеет большое клиническое значение. Артерии, участвующие в снабжении кровью корковых областей мозга, отходят от Виллизиева круга. Вертебрально-базилярная система снабжает кровью мозжечок, затылочную долю, ствол головного мозга и некоторые структуры базальных ганглиев, в том числе таламус, а внутренние сонные артерии кровоснабжают передние и средние отделы головного мозга [10].

Церебральная ауторегуляция представляет собой гомеостатический процесс, который регулирует и поддерживает постоянный мозговой кровоток. В норме церебральная ауторегуляция поддерживается при церебральном перфузионном давлении (ЦПД) в диапазоне от 50 до 150 мм рт. ст. или систолического АД от 60 до 160 мм рт. ст., где ЦПД = систолическое АД – внутричерепное давление (ВЧД) [11]. Этот гомеостатический механизм гарантирует, что по мере увеличения систолического АД или ЦПД увеличивается сопротивление (вазоконстрикция) в мелких церебральных артериях. Ауторегуляция мозгового кровотока классифицируется на статическую и динамическую на основе метода измерения. Статическая ауторегуляция относится к измерению взаимосвязи между мозговым кровотоком и систолическим АД в состоянии покоя с расчетом диапазона индекса ауторегуляции (autoregulatory index, ARI) от 0 до 1. Динамическая ауторегуляция включает измерение изменений мозгового кровотока в ответ на быстрые изменения среднего АД и обычно измеряет время, необходимое

для восстановления церебрального кровоснабжения до исходного уровня [8, 11].

При нормальной беременности объемный мозговой кровоток увеличивается, а линейная скорость мозгового кровотока и сосудистое сопротивление уменьшаются. В течение суток после родов скорость мозгового кровотока и цереброваскулярное сопротивление возвращаются к исходным значениям до беременности [12].

Мозговое кровообращение имеет несколько особенностей, которые отличают его от других сосудистых русел. Ауторегуляция церебрального кровообращения осуществляется благодаря функциональному взаимодействию множества элементов: гладкомышечных клеток, симпатических сплетений, а также клеток, образующих нейроваскулярную единицу (астроциты, перициты, эндотелиальные клетки). Существует связь локального кровотока с нейронной активностью определенных областей головного мозга. Данная нейроваскулярная связь позволяет поддерживать гомеостаз после нейронной активации за счет увеличения доставки кислорода и питательных веществ и удаления продуктов метаболизма [1, 13]. Регулирование кровотока головного мозга может осуществляться через миогенный (сокращение гладкомышечных клеток при повышении артериального давления), нейрогенный (периваскулярная иннервация), метаболический (изменение в уровне углекислого газа, кислорода и водорода) или эндотелиальный (соотношение вазодилататоров и вазоконстрикторов) контроль [8].

Церебральный кровоток имеет несколько путей иннервации. Кровеносные сосуды в мягкой мозговой оболочке (пиальные сосуды) иннервируются внешними нервами из симпатической нервной системы, в то время как кровеносные сосуды, которые проникают в паренхиму мозга, иннервируются внутренними нервами из нейропиля серого вещества головного мозга [10].

Высказано предположение, что снижение симпатической иннервации, вертебрально-базиллярной по сравнению с системой внутренних сонных артерий, при преэклампсии приводит к снижению давления ауторегуляторного прорыва и склонности к образованию вазогенного отека именно в задней части головного мозга [8]. В ходе проведенного исследования М. J. Cipolla и соавторами (2012) было обнаружено смещение кривой ауторегуляции у беременных животных в сторону более низкого уровня артериального давления в задних отделах головного мозга, что связано с повышением экспрессии нейрональной синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) в данной области [14]. Неспособность церебральных кровеносных сосудов к ауторегуляции в ответ на повышение артериаль-

ного давления при преэклампсии приводит к повышению гидростатического давления, повреждению микрососудов с развитием повышенной проницаемости ГЭБ, микрогеморрагий, нейровоспаления и повреждения нейронов [13].

У пациенток с преэклампсией обнаружены повышенное церебральное перфузионное давление в передних и задних мозговых артериях, повышенная скорость мозгового кровотока, сниженная динамическая ауторегуляция мозгового кровотока [1, 8]. В исследовании L. Bergman и соавторов (2021) обнаружено, что динамическая церебральная ауторегуляция максимально снижена у беременных с эклампсией (ARI 3,9 [3,1–5,2]) по сравнению с женщинами с тяжелой преэклампсией (ARI 5,6 [4,4–6,8]), умеренной преэклампсией (ARI 6,8 [5,1–7,4]) и нормотензивной беременностью (ARI 7,1 [6,1–7,9]). У беременных с эклампсией и тяжелой преэклампсией наблюдалось повышенное церебральное перфузионное давление, которое составило 109,5 [91,2–130,9] и 96,5 [75,8–110,5] мм рт. ст. соответственно [15]. В исследовании T. R. van Veen и соавторов (2015) показано, что у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензией наблюдается наиболее выраженное снижение индекса динамической ауторегуляции мозгового кровотока по сравнению с другими видами гипертензивных расстройств во время беременности [16].

Механизмы дисфункции нейрососудистой единицы при преэклампсии до конца не изучены, но могут быть частично опосредованы нейровоспалением [17]. Преэклампсия связана с повышением сывороточных маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, активацию тромбоцитов и комплемента, а также с увеличением провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) и IL-17 [18].

Протеомный анализ спинномозговой жидкости, проведенный E. Ciampa и соавторами (2018), выявил 82 белка, уровни экспрессии которых значительно различались у пациенток с преэклампсией в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Основными сигнальными молекулами, повышенно экспрессируемыми при преэклампсии, стали: трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor, TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGFA), ангиотензиноген и интерлейкин-6 (IL-6) [19]. Однако в исследовании R. M. Burwick и соавторов (2019) не было обнаружено повышенных воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости и плазме крови у пациенток с преэклампсией, которые бы свидетельствовали о нарушении целостности ГЭБ [20].

Согласно новой нейрпатологической гипотезе, преэклампсия может быть формой протеинопатии, связанной с нарушением механизмов аутофагии. Это способствует накоплению в головном мозге патологических белковых агрегатов и специфических аутоантител к ним [5]. Как демонстрируют доклинические и клинические исследования, биомаркеры нейровоспаления и нейродегенерации могут служить индикаторами повреждения мозга еще до манифестации выраженной неврологической симптоматики [1, 6]. Однако вопрос о том, насколько эти маркеры коррелируют с отдаленными неврологическими осложнениями, остается не до конца изученным [5].

Цереброваскулярные осложнения преэклампсии для матери во время беременности

Острые цереброваскулярные расстройства, включая синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS), геморрагический и ишемический инсульт, тромбоз церебрального венозного синуса, субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние, являются грозными осложнениями преэклампсии, которые могут привести к материнской инвалидности или смерти [1]. Для PRES более характерен отек, локализующийся преимущественно в теменно-затылочных областях головного мозга, в то время как для RCVS типичны субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния [8]. Несмотря на то, что патогенез церебрального отека при преэклампсии/эклампсии носит в основном вазогенный характер (вследствие роста гидростатического давления, церебральной гиперперфузии и нарушения работы ГЭБ), у 20–25% пациенток также обнаруживается ишемический/цитотоксический компонент. В подобных случаях ведущим механизмом считается срыв церебральной ауторегуляции, который ведет к вазоспазму, снижению перфузии, ишемии и последующей гибели клеток [6, 8].

Ключевую роль в развитии церебральных нарушений при преэклампсии играет дисфункция ГЭБ [1, 5, 18]. При тяжелых формах преэклампсии и эклампсии часто развивается отек головного мозга, патогенез которого связывают с повреждением эндотелия церебральных микрососудов. Это приводит к патологическому повышению сосудистой проницаемости и выходу жидкости в мозговую паренхиму [6, 8]. Среди основных механизмов увеличения проницаемости ГЭБ при преэклампсии рассматриваются следующие: активация трансклеточного транспорта, не связанная со структурными

изменениями барьера и опосредованная влиянием VEGF и его рецепторов; нарушение параклеточного пути вследствие дисфункции белков плотных контактов (tight junctions, TJs); рост микрососудистого давления на фоне срыва механизмов церебральной ауторегуляции, что способствует формированию вазогенного отека [6, 8].

Риск острого цереброваскулярного заболевания при беременности, осложненной преэклампсией, достигает 1 на 500 родов [21]. Для сравнения, общий риск острых цереброваскулярных осложнений у пациенток без гипертензивных расстройств во время беременности, составляет приблизительно 30 на 100 000 родов [22].

До 70% летальных исходов обусловлены внутримозговым кровоизлиянием вследствие артериовенозных мальформаций и церебральных аневризм [23]. В когортном перекрестном исследовании, проведенном J. R. Meeks и соавторами (2020), включающем 3 314 945 беременных, обнаружена повышенная частота внутримозгового кровоизлияния в третьем триместре и в первые 12 недель после родов. Показано, что независимыми факторами риска внутримозгового кровоизлияния во время беременности и в послеродовом периоде являются возраст матери старше 31 года, коагулопатия, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия или эклампсия, а также употребление табака [24].

Преэклампсия увеличивает риск инсульта у матери во время беременности в 6 раз [25]. Факторами риска инсульта у женщин с преэклампсией являются пожилой возраст, афроамериканская раса, хроническая артериальная гипертензия, сопутствующие протромботические или воспалительные заболевания, а также инфекции [21].

Эклампсия развивается у 2% женщин с тяжелой преэклампсией, которые не получают сульфат магния, и у менее 0,6% среди тех, кто получает сульфат магния. Патогенез эклампсии не совсем понятен, однако нарушение проницаемости ГЭБ с прохождением жидкости, ионов и плазменного белка в паренхиму головного мозга остается ведущей теорией [26]. Нейрпатологическое исследование женщин, умерших от эклампсии, выявило церебральные периваскулярные микрокровоизлияния, микроинфаркты, фибриноидный некроз, отек и артериоларную васкулопатию [1].

Согласно современным представлениям, PRES рассматривается как острое и преходящее неврологическое состояние с различными клиническими проявлениями, включая головные боли, нарушение зрения, судороги и/или изменение сознания [27]. Эклампсия является независимым фактором риска PRES [26, 27]. При PRES у пациенток с эклампсией и преэклампсией, по данным магнитно-резонансной

томографии (МРТ), визуализируется обратимый вазогенный отек преимущественно теменно-затылочных областей с вовлечением лобной и височной долей головного мозга, а также базальных ганглиев. Также возможно развитие интрапаренхиматозного или субарахноидального кровоизлияния [27, 28].

Согласно данным исследований, одним из предполагаемых механизмов развития отека головного мозга, преимущественно в теменно-затылочных областях при PRES, считается менее выраженная симпатическая иннервация вертебробазиллярных артерий по сравнению с бассейном внутренних сонных артерий [8, 14]. Пиальные сосуды (артерии поверхности мозга) получают симпатическую иннервацию из верхних шейных ганглиев [14]. Существует предположение, что именно недостаточность симпатической регуляции в системе задних мозговых артерий при преэклампсии обуславливает снижение порога ауторегуляторного прорыва и предрасполагает к формированию вазогенного отека в задних отделах больших полушарий [8].

В одноцентровом ретроспективном исследовании с участием 39 пациенток с эклампсией или преэклампсией, осложненной неврологическими симптомами, у 12 из 13 пациенток с эклампсией (92,3%) и у 5 из 26 пациенток с преэклампсией (19,2%) были обнаружены признаки PRES по данным МРТ. У беременных с преэклампсией/эклампсией и PRES отмечаются схожие клинико-рентгенологические проявления и лабораторные изменения в виде значительного повышения гематокрита, уровня сывороточного креатинина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы [28].

Значительное совпадение диагнозов эклампсии и PRES позволяет предположить, что эклампсия представляет собой «акушерский PRES» [2]. Однако ретроспективное исследование, проведенное T. G. Liman и соавторами (2015), выявило более высокую распространенность головных болей, менее частые изменения психического статуса и лучший прогноз у пациенток с преэклампсией/эклампсией и PRES по сравнению с небеременными пациентками и PRES, вызванным другими причинами. При этом не обнаружено различий в частоте развития судорог, уровне систолического и среднего АД между двумя группами [29].

Головная боль является наиболее распространенным неврологическим симптомом у 2/3 пациенток с PRES и эклампсией и характеризуется постепенным началом, носит двусторонний диффузный характер с преимущественно затылочной локализацией, пульсирует, не поддается лечению и усиливается при физической активности [1]. Ре-

троспективное исследование послеродовых пациенток выявило вторичную головную боль в 73,0% случаев, из которых в 45,7% регистрировалась постпункционная головная боль, в 26,1% — послеродовая преэклампсия, а в 21,7% — цереброваскулярные головные боли. При этом мигрень составляла большинство (76,5%) диагнозов первичной головной боли [30]. Существуют сложности в дифференциальной диагностике головной боли при преэклампсии (и связанных с ней расстройствах) и мигрени. Критерии острых вторичных послеродовых головных болей включают отсутствие мигрени в анамнезе, ортостатическую головную боль и патологические изменения при МРТ [30]. По данным В. Raffaelli и соавторов (2018), МРТ головного мозга может выявить вторичную этиологию головной боли более чем у 25% беременных с острой головной болью. Показанием для назначения нейровизуализации является наличие сильной по интенсивности острой головной боли, которая сопровождается судорогами или изменением сознания [31].

Цереброваскулярные и неврологические осложнения преэклампсии для матери после родов

У женщин с преэклампсией нарушается механизм церебральной ауторегуляции, что создает повышенный риск транзиторной гиперперфузии и отека головного мозга в послеродовом периоде. Однако в острой фазе преобладающим патофизиологическим процессом часто является вазоспазм, ведущий к гипоперфузии. Это подтверждается исследованием W. G. Janzarik и соавторов (2019), в котором с помощью транскраниальной доплерографии выявлено снижение скорости мозгового кровотока в средней и задней мозговых артериях через 10 дней после родов. Через 6 месяцев сохранялись признаки нарушения динамической ауторегуляции и сниженной перфузии в средней мозговой артерии, которые коррелировали с повышенным уровнем АД [32].

В исследовании W. G. Janzarik и соавторов (2018) не обнаружено нарушений динамической церебральной ауторегуляции у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе через 2–3 года после родов, однако у них отмечались более высокие систолическое АД ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p = 0,006$) и скорость мозгового кровотока в средней мозговой артерии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,004$). Полученные данные указывают на то, что долгосрочные цереброваскулярные изменения являются результатом наличия факторов риска у женщин с анамнезом преэклампсии [33].

Длительное нарушение ауторегуляции мозгового кровотока приводит к повышенной прони-

цаемости ГЭБ, запуская процессы нейровоспаления и нейродегенерации, а также увеличивая риск когнитивных дисфункций [17]. В исследовании L. Bergman и соавторов (2016) обнаружено, что содержание нейрональных биомаркеров нейронспецифической енолазы (neuron-specific enolase, NSE) и белка S100B было повышено в сыворотке крови у женщин с преэклампсией во время беременности и в течение года после родов, что свидетельствует о наличии стойкой дисфункции ГЭБ [34]. Согласно исследованию G. Brzan Simenc и соавторов (2021), уровень NSE коррелирует с увеличением диаметра оболочки зрительного нерва по данным ультразвукового исследования, что свидетельствует об отеке головного мозга на фоне повышенного внутричерепного давления [35]. Кроме того, в работе L. Bergman и соавторов (2018) было обнаружено, что повышение концентрации S100B у пациенток с преэклампсией ассоциировано с развитием неврологических симптомов, в частности, зрительных нарушений. Важно отметить, что, согласно данным исследования, повышение концентрации таких биомаркеров, как легкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light polypeptide, NfL), тау-белок (tau), S100B и NSE, в плазме крови может наблюдаться уже на 25-й неделе беременности. Это указывает на раннее поражение центральной нервной системы за несколько месяцев до манифестации клинических симптомов, даже при легком и среднетяжелом течении заболевания [36]. Следует отметить, что источником NSE служат не только нейроны, но и эритроциты с тромбоцитами, поэтому гемолиз при тяжелой преэклампсии может искажать результаты анализа, приводя к ложноповышенным значениям [37].

В нескольких исследованиях изучалось влияние преэклампсии на функцию памяти. Систематический обзор, оценивавший связь между преэклампсией в анамнезе и когнитивными функциями в более позднем возрасте, показал, что преэклампсия была связана с субъективными когнитивными нарушениями, которые не подтверждались стандартным нейрокогнитивным тестированием [38]. В продольном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном A. J. Ibarra и соавторами (2023), проводилась оценка когнитивных функций у пациенток в третьем триместре беременности, а также через 1 и 3 месяца после родов. Обнаружены более низкие баллы по субъективной памяти, вниманию, рабочей памяти и исполнительным функциям у беременных, имеющих преэклампсию в анамнезе, в сравнении с нормотензивными пациентками [39]. В когортном исследовании M. C. Adank и соавторов (2023) подтвердили эти результаты, показав, что наличие в анамнезе гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии независимо связано с ухуд-

шением рабочей памяти и вербального обучения через 15 лет после беременности [40]. Схожие результаты получили в проспективном когортном исследовании K. Birnie и соавторы (2024), выявив снижение показателей вербальной эпизодической памяти у женщин через 20 лет после беременности, осложненной преэклампсией. Данное исследование не обнаружило доказательств ускоренного возрастного снижения когнитивных способностей у пациенток с преэклампсией в анамнезе [41].

Несколько исследований предполагают, что преэклампсия связана с нарушениями исполнительной функции, включая планирование, решение проблем и принятие решений. В ходе исследования R. J. Alers и соавторов (2023) обнаружено, что 23,2% женщин с преэклампсией в анамнезе испытали значительное снижение исполнительной функции после родов в сравнении с 2,2% контрольной группы. Через 19 лет после родов различия между группами уменьшились, но оставались статистически значимыми ($p < 0,05$) [42]. Также J. A. Fields и соавторы (2017) выявили тенденцию к увеличению частоты легких когнитивных нарушений или деменции у женщин с преэклампсией в анамнезе, особенно затрагивающих исполнительную функцию и обучение вербальному списку [43].

Исследования показывают, что женщины с преэклампсией в анамнезе испытывают значительные психосоциальные последствия, включая снижение качества жизни и социального функционирования [44]. В исследовании I. R. Postma и соавторов (2014) показано, что женщины, перенесшие эклампсию и/или преэклампсию, испытывают повышенный уровень тревожности, депрессии, что усиливает субъективную нейрокогнитивную дисфункцию в сложных стрессовых ситуациях в повседневной жизни. Исследования, посвященные ухудшению памяти после перенесенной эклампсии, встречаются реже, что указывает на необходимость дальнейших исследований для прицельной сравнительной оценки когнитивных и психосоциальных последствий эклампсии и преэклампсии [45].

Хроническая дисфункция ГЭБ может вызывать не только функциональные нейроваскулярные нарушения, но и морфологические изменения. В исследовании «случай-контроль», проведенном T. Siemann и соавторами (2017), выявлены снижение объема серого вещества ($523,2 \pm 30,1$ против $544,4 \pm 44,7$ мл, $p < 0,05$) и повышенное поражение белого вещества височной доли (объем поражения: $23,2 \pm 24,9$ против $10,9 \pm 15,0$ мкл, $p < 0,05$) головного мозга, по данным МРТ, у пациенток с анамнезом преэклампсии через 5–15 лет после родов в сравнении с пациентками контрольной группы [46]. В долгосрочной перспективе преэклампсия связана с по-

вышением риска развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, а также инсульта [1, 47, 59].

Современные данные позволяют рассматривать преэклампсию как протеинопатию, характеризующуюся нарушением аутофагии и отложением в головном мозге патологически свернутых белковых агрегатов и аутоантител к ним [6, 48]. Исследование W. Lederer и соавторов (2016) установило, что концентрация фосфорилированного по треонину 181 тау-белка (phosphorylated tau181, p-tau181) в спинномозговой жидкости ассоциирована с развитием тяжелой преэклампсии и синдрома гемолиза с повышением уровня печеночных ферментов и низким уровнем тромбоцитов (hemolysis, elevated liver enzymes, low Platelets, HELLP) [49]. Подтверждая эти данные, Y. Wang и соавторы (2023) выявили повышение сывороточных уровней tau и p-tau181 у пациенток с преэклампсией, при этом концентрации в сыворотке коррелировали с таковыми в ликворе [50]. Кроме того, E. Bokstrom-Rees и соавторы (2023) обнаружили связь между когнитивными нарушениями и повышением уровней tau, NfL и глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein, GFAP), что позволяет рассматривать tau в качестве перспективного биомаркера церебральных осложнений [51].

Что касается NfL, то K. S. Evers и соавторы (2018) сообщили, что данный сывороточный маркер аксонального повреждения предсказывает преэклампсию, особенно у женщин старшего возраста (старше 36 лет), с точностью, аналогичной установленным ангиогенным факторам: fms-подобной тирозинкиназе-1 (sFlt-1) / плацентарному фактору роста (placental growth factor, PlGF) [52]. Согласно исследованию, проведенному M. Andersson и соавторами (2021), выявлено повышение NfL в плазме и ликворе даже у пациенток с преэклампсией без явных неврологических осложнений, а X. Fang и соавторы (2021) показали прогностическую ценность этого маркера для диагностики PRES, связав его уровень с тяжестью состояния и исходом беременности [53, 54]. Однако роль NfL в развитии эклампсии и отека головного мозга требует дальнейшего изучения.

Отдельное внимание уделяется амилоиду- β (A β), цитотоксичному пептиду, известному своей ролью в патогенезе болезни Альцгеймера. Его накопление в мозге в виде олигомеров и фибрилл, согласно амилоидной гипотезе, синергично с агрегацией tau [55, 56]. S. E. Schindler и соавторы (2019) показали, что соотношение плазменных A β 42/A β 40 может служить инструментом для раннего скрининга церебрального амилоидоза [57]. I. A. Vuhimschi и соавторы (2014) подтвердили системное накопление амилоидных агрегатов и их наличие в моче па-

циенток с преэклампсией, выявляемое с помощью красителя Конго красный. Протеинурия и конгофилия мочи являются специфичными признаками данного состояния и коррелируют с его тяжестью [58].

Метаанализ K. C. Schlierp и соавторов (2023), включающий 5 когортных исследований, выявил повышение на 38% риска деменции у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности в сравнении с нормотензивными беременными (отношение рисков (ОР) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,18–1,61; $p < 0,01$). У пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности в 3 раза повышался риск развития сосудистой деменции (ОР 3,14; 95% ДИ 2,32–4,24; $p < 0,01$). [59]. Согласно недавнему метаанализу C. Carey и соавторов (2024), включившему 25 исследований, установлено, что наличие преэклампсии в анамнезе связано с повышенным риском сосудистой деменции (ОР 1,89; 95% ДИ 1,47–2,43). При этом у женщин в возрасте 65 лет и старше преэклампсия была связана с повышенным риском болезни Альцгеймера (ОР 1,92; 95% ДИ 35–2,73) и любой деменции (ОР 1,87; 95% ДИ 1,21–2,91) [60].

Гипертензивные расстройства беременности связаны с долгосрочным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Согласно результатам метаанализа, проведенного P. Wu и соавторами (2017), преэклампсия независимо связана с увеличением риска будущих случаев сердечной недостаточности (ОР 4,19; 95% ДИ 2,09–8,38), ишемической болезни сердца (ОР 2,50; 95% ДИ 1,43–4,37), а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,21; 95% ДИ 1,83–2,66) и инсульта (ОР 1,81; 95% ДИ 1,29–2,55) [61]. В общенациональном популяционном ретроспективном когортном исследовании, проведенном E. Simon и соавторами (2023), оценивалось время до наступления сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний после гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Риск хронической гипертензии после беременности, осложненной преэклампсией, был в 18 раз выше в первый год и в 5 раз выше через 5–10 лет после родов. Соответствующие риски у женщин с гестационной гипертензией были в 12 раз выше и в 6 раз выше соответственно. После перенесенной преэклампсии наблюдалось значительное повышение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: сердечной недостаточности в 6,6 раза, ишемической болезни сердца в 3 раза, цереброваскулярных заболеваний в 3,5 раза [62].

В ходе проведенного M. P. Brohan и соавторами (2023) метаанализа обнаружено, что преэклампсия повышает риск возникновения любого типа инсульта (ОР 1,75; 95% ДИ 1,56–1,97), при этом

риск развития геморрагического инсульта выше (ОР 2,77; 95 % ДИ 2,04–3,75), чем ишемического (ОР 1,74; 95 % ДИ 1,46–2,06) [63]. Согласно данным S. K. Hung и соавторов (2022), риск ишемического инсульта достигал пика в течение 1–3 лет после родов у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности (ОР 2,14; 95 % ДИ 1,36–3,38; $p < 0,001$), в то время как риск геморрагического инсульта постепенно увеличивался и достигал пика спустя 10–15 лет родов (ОР 4,64; 95 % ДИ 2,47–8,73; $p < 0,001$). Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии имела самый высокий риск развития инсульта (ОР 3,86; 95 % ДИ 1,91–7,82; $p < 0,001$), за ней следовали преэклампсия/эклампсия (ОР 2,00; 95 % ДИ 1,63–2,45; $p < 0,001$), гестационная артериальная гипертензия (ОР 1,68; 95 % ДИ 1,13–2,52; $p < 0,05$), а хроническая артериальная гипертензия в анамнезе имела самый низкий риск (ОР 1,27; 95 % ДИ 0,97–1,68; $p > 0,05$) [64].

Неврологические последствия преэклампсии для плода и отдаленные исходы у потомства

Помимо матери, преэклампсия может иметь серьезные последствия для здоровья потомства. Появляется все больше доказательств того, что потомство, подвергшееся преэклампсии внутриутробно, имеет повышенный риск неврологических заболеваний в дальнейшей жизни [44]. Высказано предположение, что ангиогенный дисбаланс, оксидативный стресс и воспаление оказывают негативное влияние на развитие нервной системы, начиная со стадии бластоцисты [65]. Пренатальное воздействие ангиогенного дисбаланса, оксидативного стресса и воспаления затрагивает критические процессы в развитии головного мозга плода в течение трех триместров беременности. Эти процессы включают формирование нервной трубки в первом триместре, миграцию нейронов и синаптогенез во втором триместре и рост головного мозга, формирование синапсов и миелинизацию в третьем триместре [66].

Нейронные аномалии у плода, возникающие в результате воздействия материнской преэклампсии, включают нарушенный нейрогенез, потерю целостности нейронных клеток, накопление клеточного детрита, активацию микроглии, снижение синаптогенеза и миелинизации [66]. Потомство, рожденное от матерей с преэклампсией, имеет повышенный риск неврологических последствий, включая когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, депрессивное расстройство, эпилепсию и церебральный паралич [67, 68].

При проведении функциональной МРТ L. E. Мак и соавторы (2018) обнаружили нарушение силы

и направленности связей головного мозга в состоянии покоя у детей в возрасте 7–10 лет, рожденных от матерей, перенесших преэклампсию. Выявлена повышенная функциональная связь между миндалевидным телом и лобным полюсом, а также сниженная связность между медиальной префронтальной корой и затылочной веретенообразной извилиной. Данные изменения могут в дальнейшем способствовать поведенческим и неврологическим нарушениям. Для подтверждения полученных результатов необходимы продольные исследования с более крупными выборками [69].

Исследования показывают, что дети, рожденные от матерей с преэклампсией, имеют предрасположенность к задержке развития нервной системы и сталкиваются с повышенным риском умственной отсталости и более низкими показателями коэффициента интеллекта (intelligence quotient, IQ) [66]. Исследование S. Корарка и соавторов (2022), проведенное на 308 детях в возрасте 5–7 лет, продемонстрировало, что перенесенная во время беременности преэклампсия у матери может оказывать неблагоприятное воздействие на визуально-пространственные когнитивные функции у детей, но не оказывает неблагоприятного воздействия на их поведение [70]. Результаты психометрических и айтрекинговых тестов, проведенных M. T. Ratsep и соавторами (2016), выявили нарушения в рабочей памяти и глазодвигательном контроле у детей, рожденных от матерей с преэклампсией [71].

Долгосрочные когнитивные последствия пренатального воздействия преэклампсии могут распространяться на подростковый и взрослый возраст, но исследования по оценке данной взаимосвязи являются неоднородными и требуют дальнейшего углубленного изучения [66]. В исследовании F. A. Sverrisson и соавторов (2018) показано, что дети, подвергшиеся пренатальному воздействию преэклампсии, имеют более низкую успеваемость по математике в разных классах в возрасте 9, 12 и 15 лет [72]. Когортное исследование, проведенное S. Tuovinen и соавторами (2013), включало 876 участников, которые родились в период 1934–1944 гг. от женщин с нормотензивной беременностью, гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией. Обнаружено, что гипертензивные расстройства во время беременности ассоциируются с более частыми субъективными жалобами на когнитивные нарушения у потомства в пожилом возрасте [73].

Заключение

Цереброваскулярные осложнения преэклампсии во время беременности включают синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром обратимой

церебральной вазоконстрикции, геморрагический и ишемический инсульт, тромбоз церебральных венозных синусов. В отдаленный послеродовой период у женщин с анамнезом преэклампсии повышается риск нейрокогнитивных расстройств, включающих нарушение исполнительной функции и памяти. Также отмечаются значительные психосоциальные последствия в виде снижения качества жизни и социального функционирования, повышенный уровень тревожности, депрессии, что снижает адаптацию в стрессовых ситуациях повседневной жизни. Хроническая дисфункция гематоэнцефалического барьера может вызывать не только функциональные нейроваскулярные нарушения, но и морфологические изменения. В долгосрочной перспективе преэклампсия связана с повышением риска развития сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и инсульта. Потомство, рожденное от матерей с преэклампсией, имеет повышенный риск неврологических заболеваний, включая когнитивные нарушения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, депрессивные расстройства, эпилепсию и церебральный паралич.

Накопленные данные о значительном повышении риска отдаленных цереброваскулярных осложнений у женщин с преэклампсией в анамнезе подчеркивают актуальность разработки эффективных стратегий профилактики. В настоящее время отсутствуют валидированные инструменты для прогнозирования индивидуального риска церебральных осложнений непосредственно в период манифестации преэклампсии. Основные усилия сосредоточены на оценке отдаленных рисков с использованием общих кардиоваскулярных шкал, которые, однако, требуют адаптации для данной категории пациенток. Что касается превентивных стратегий, то на сегодняшний день не существует методов целенаправленного воздействия на инвазию трофобласта у пациенток групп риска. Ключевой доказанной мерой первичной профилактики гипертензивных расстройств во время беременности остается назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты женщинам из групп высокого риска, начиная с первого триместра.

Таким образом, преэклампсия представляет собой не только акушерскую проблему, но и приводит к системным заболеваниям сосудов, требующим пожизненного мониторинга матерей и их потомства. Необходима преемственность между акушерами-гинекологами, неврологами и кардиологами, а также разработка алгоритмов долгосрочного наблюдения таких пациентов для снижения цереброваскулярных и когнитивных последствий гипертензивных расстройств во время беременности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Miller EC, Vollbracht S. Neurology of preeclampsia and related disorders: an update in neuro-obstetrics. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(6):40. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00958-z>
2. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke.* 2018;49(3):524530. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018416>
3. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7569. <https://doi.org/10.3390/ijms25147569>
4. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3864941. <https://doi.org/10.1155/2020/3864941>
5. Таскина Е. С., Кибалина И. В., Мудров В. А., Давыдов С. О. Церебральные маркеры нейровоспаления и нейродегенерации при гипертензивных расстройствах во время беременности. *Медицинская иммунология.* 2025;27(4):301–310. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-СМО-3169>
- Taskina ES, Kibalina IV, Mudrov VA, Davydov SO. Cerebral markers of neuroinflammation and neurodegeneration in hypertensive disorders during pregnancy. *Medical Immunology.* 2025;27(4):301–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-СМО-3169>
6. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metab Brain Dis.* 2021;36(6):1109–1117. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00710-x>
7. Brusse IA, Kluijvers ACM, Zambrano MD, Shetler K, Miller EC. Neuro-obstetrics: a multidisciplinary approach to care of women with neurologic disease. *Handb Clin Neurol.* 2020;171:143–160. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00007-2>
8. Jones-Muhammad M, Warrington JP. Cerebral blood flow regulation in pregnancy, hypertension, and hypertensive disorders of pregnancy. *Brain Sci.* 2019;9(9):224. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090224>
9. Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics.* 2016;3(3):031411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.3.031411>
10. Morales-Rocuzzo D, Sabahi M, Obrzut M, Najera E, Monterroso-Cohen D, Bsat S, et al. A primer to vascular anatomy of the brain: an overview on anterior compartment. *Surg Radiol Anat.* 2024;46(6):829–842. <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03359-0>
11. Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465–477. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.002>
12. Batur Caglayan HZ, Nazliel B, Cinar M, Ataoglu E, Moraloglu O, Irkec C. Assessment of maternal cerebral blood flow velocity by transcranial Doppler ultrasound before delivery and in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):584–589. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387529>
13. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron.* 2017;96(1):17–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
14. Cipolla MJ, Bishop N, Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior

- cerebrum. *Hypertension*. 2012;60(3):705–711. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198952>
15. Bergman L, Cluver C, Carlberg N, Belfort M, Tolcher MC, Panerai RB, et al. Cerebral perfusion pressure and autoregulation in eclampsia—a case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):185.e1–185.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.017>
 16. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Singh J, Adusumalli JA, Zeeman GG, et al. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):513.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.003>
 17. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D’Orazio LM, Pachicano M, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019;25(2):270–276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
 18. Cornelius DC. Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2018;11:1179545X17752325. <https://doi.org/10.1177/1179545X17752325>
 19. Ciampa E, Li Y, Dillon S, Lecarpentier E, Sorabella L, Libermann TA, et al. Cerebrospinal fluid protein changes in preeclampsia. *Hypertension*. 2018;72(1):219–226. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11153>
 20. Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ, Gaffney JE, Roberts VHJ, Frias AE, et al. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):269.e1–269.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.024>
 21. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS, et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia. *Stroke*. 2017;48(7):1752–1759. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017374>
 22. Camargo EC, Singhal AB. Stroke in pregnancy: a multidisciplinary approach. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(1):75–96. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.11.004>
 23. Lee S, Kim Y, Navi BB, Abdelkhalq R, Salazar-Marioni S, Blackburn SL, et al. Risk of intracranial hemorrhage associated with pregnancy in women with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurointerv Surg*. 2021;13(8):707–710. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016838>
 24. Meeks JR, Bambhroliya AB, Alex KM, Sheth SA, Savitz SI, Miller EC, et al. Association of primary intracerebral hemorrhage with pregnancy and the postpartum period. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202769. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2769>
 25. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):124–131. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000590>
 26. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1237–S1253. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.037>
 27. Yu E, Green JM, Aberle LS, Mandelbaum RS, Brueggemann D, Ouzounian JG, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome following eclampsia: assessment of clinical and pregnancy characteristics. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(1):e19–e25. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.298>
 28. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):239.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.039>
 29. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):935–943. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03629.x>
 30. Vgontzas A, Robbins MS. A hospital based retrospective study of acute postpartum headache. *Headache*. 2018;58(6):845–851. <https://doi.org/10.1111/head.13279>
 31. Raffaelli B, Neeb L, Israel-Willner H, Korner J, Liman T, Reuter U, et al. Brain imaging in pregnant women with acute headache. *J Neurol*. 2018;265(8):1836–1843. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8924-6>
 32. Janzarik WG, Jacob J, Katagis E, Markfeld-Erol F, Sommerlade L, Wuttke M, et al. Preeclampsia postpartum: impairment of cerebral autoregulation and reversible cerebral hyperperfusion. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.05.019>
 33. Janzarik WG, Gerber AK, Markfeld-Erol F, Sommerlade L, Allignol A, Reinhard M. No long-term impairment of cerebral autoregulation after preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:171–173. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.009>
 34. Bergman L, Akerud H, Wikstrom AK, Larsson M, Naessen T, Akhter T. Cerebral biomarkers in women with preeclampsia are still elevated 1 year postpartum. *Am J Hypertens*. 2016;29(12):1374–1379. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw097>
 35. Brzan Simenc G, Ambrozic J, Osredkar J, Gersak K, Lucovnik M. Correlation between cerebral biomarkers and optic nerve sheath diameter in patients with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(1):9–14. <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1849275>
 36. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H, Blennow K, Åkerud H. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: plasma concentrations of NfL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia — a nested case control study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196025>
 37. Tan Z, Jiang J, Tian F, Peng J, Yang Z, Li S, et al. Serum visinin-like protein 1 is a better biomarker than neuron-specific enolase for seizure-induced neuronal injury: a prospective and observational study. *Front Neurol*. 2020;11:567587. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.567587>
 38. Elharram M, Dayan N, Kaur A, Landry T, Pilote L. Long-term cognitive impairment after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2018;132(2):355–364. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002686>
 39. Ibarra AJ, Butters MA, Lim G, Jeyabalan A, Li R, Balasubramani GK, et al. Longitudinal cognitive evaluation before and after delivery among people with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(7):100966. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100966>
 40. Adank MC, Hussainali RF, Oosterveer LC, Ikram MA, Steegers EAP, Miller EC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and cognitive impairment: a prospective cohort study. *Neurology*. 2021;96(5):e709–e718. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011363>
 41. Birnie K, Catov J, Anderson EL, Lapidaire W, Kilpi F, Lawlor DA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and midlife maternal cognition in a prospective cohort study. *J Clin Hypertens*. 2024;26(2):166–176. <https://doi.org/10.1111/jch.14765>
 42. Alers RJ, Ghossein-Doha C, Canjels LPW, Muijtjens ESH, Brandt Y, Kooi ME, et al. Attenuated cognitive functioning decades after preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(3):294.e1–294.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.020>
 43. Fields JA, Garovic VD, Mielke MM, Kantarci K, Jayachandran M, White WM, et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):74.e1–74.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.008>

44. Kokori E, Aderinto N, Olatunji G, Komolafe R, Abraham IC, Babalola AE, et al. Maternal and fetal neurocognitive outcomes in preeclampsia and eclampsia; a narrative review of current evidence. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):470. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-02070-5>
45. Postma IR, Bouma A, Ankersmit IF, Zeeman GG. Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: a long-term follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):37.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.042>
46. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Griffanti L, Kenworthy Y, Zwager C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology.* 2017;88(13):1256–1264. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003765>
47. Kaur S, Darden CJ, Adegbola GM, Warrington JP. History of hypertensive disorders of pregnancy and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Front Neuroendocrinol.* 2025;78:101198. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2025.101198>
48. Nakashima A, Shima T, Aoki A, Kawaguchi M, Yasuda I, Tsuda S, et al. Placental autophagy failure: a risk factor for preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020;46(12):2497–2504. <https://doi.org/10.1111/jog.14489>
49. Lederer W, Dominguez CA, Popovscaia M, Putz G, Hummel C. Cerebrospinal fluid levels of tau and phospho-tau-181 proteins during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2016;64:384–387. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.08.243>
50. Wang Y, Guo B, Zhao K, Yang L, Chen T. Correlation between cognitive impairment and serum phosphorylated tau181 protein in patients with preeclampsia. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1148518. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1148518>
51. Bokstrom-Rees E, Zetterberg H, Blennow K, Hastie R, Schell S, Cluver C, et al. Correlation between cognitive assessment scores and circulating cerebral biomarkers in women with preeclampsia and eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2023;31:38–45. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.12.001>
52. Evers KS, Atkinson A, Barro C, Fisch U, Pfister M, Huhn EA, et al. Neurofilament as neuronal injury blood marker in preeclampsia. *Hypertension.* 2018;71:6:1178–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10314>
53. Andersson M, Oras J, Thorn SE, Karlsson O, Kalebo P, Zetterberg H, et al. Signs of neuroaxonal injury in preeclampsia — a case control study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246786>
54. Fang X, Liang Y, Zhang W, Wang Q, Chen J, Chen J, et al. Serum neurofilament light: a potential diagnostic and prognostic biomarker in obstetric posterior reversible encephalopathy syndrome. *Mol Neurobiol.* 2021;58(12):6460–6470. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02562-z>
55. An J, Kim K, Lim HJ, Kim HY, Shin J, Park I, et al. Early onset diagnosis in Alzheimer's disease patients via amyloid- β oligomers-sensing probe in cerebrospinal fluid. *Nat Commun.* 2024;15(1):1004. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44818-x>
56. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlsson N, Schindler SE, Smith R, Ossenkopp R, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA.* 2024:e2413855. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.13855>
57. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology.* 2019;93(17):e1647–e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081>
58. Buhimschi IA, Nayeri UA, Zhao G, Shook LL, Pensalfini A, Funai EF, et al. Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Sci Transl Med.* 2014;6:245ra92. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008808>
59. Schliep KC, Mclean H, Yan B, Qeadan F, Theilen LH, de Havenon A, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):257–267. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19399>
60. Carey C, Mulcahy E, McCarthy FP, Jennings E, Kublickiene K, Khashan A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of maternal dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(2):196–210. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.01.013>
61. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497>
62. Simon E, Bechraoui-Quantin S, Tapia S, Cottenet J, Mariet AS, Cottin Y, et al. Time to onset of cardiovascular and cerebrovascular outcomes after hypertensive disorders of pregnancy: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):296.e1–296.e22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.021>
63. Brohan MP, Daly FP, Kelly L, McCarthy FP, Khashan AS, Kublickiene K, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke - a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):248–268. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.034>
64. Hung SK, Lee MS, Lin HY, Chen LC, Chuang CJ, Chew CH, et al. Impact of hypertensive disorders of pregnancy on the risk of stroke stratified by subtypes and follow-up time. *Stroke.* 2022;53(2):338–344. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034109>
65. Barron A, McCarthy CM, O'Keefe GW. Preeclampsia and neurodevelopmental outcomes: potential pathogenic roles for inflammation and oxidative stress? *Mol Neurobiol.* 2021;58(6):2734–2756. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02290-4>
66. Zhang H, Lin J, Zhao H. Impacts of maternal preeclampsia exposure on offspring neuronal development: recent insights and interventional approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11062. <https://doi.org/10.3390/ijms252011062>
67. Gumusoglu SB, Chilukuri ASS, Santillan DA, Santillan MK, Stevens HE. Neurodevelopmental outcomes of prenatal preeclampsia exposure. *Trends Neurosci.* 2020;43(4):253–268. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.003>
68. Zhen Lim TX, Pickering TA, Lee RH, Hauptman I, Wilson ML. Hypertensive disorders of pregnancy and occurrence of ADHD, ASD, and epilepsy in the child: a meta-analysis. *Pregnancy Hypertens.* 2023;33:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.06.002>
69. Mak LE, Croy BA, Kay V, Reynolds JN, Ratsep MT, Forkert ND, et al. Resting-state functional connectivity in children born from gestations complicated by preeclampsia: a pilot study cohort. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:23–28. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.004>
70. Koparkar S, Srivastava L, Randhir K, Dangat K, Pisal H, Kadam V, et al. Cognitive function and behavioral problems in children born to mothers with preeclampsia: an Indian study. *Child Neuropsychol.* 2022;28(3):337–354. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1978418>
71. Ratsep MT, Hickman AF, Maser B, Pudwell J, Smith GN, Brien D, et al. Impact of preeclampsia on cognitive function in the offspring. *Behav Brain Res.* 2016;302:175–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.030>
72. Sverrisson FA, Bateman BT, Aspelund T, Skulason S, Zoega H. Preeclampsia and academic performance in children: a nationwide study from Iceland. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207884>

73. Tuovinen S, Eriksson JG, Kajantie E, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Maternal hypertensive disorders in pregnancy and self-reported cognitive impairment of the offspring 70 years later: the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):200.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.017>

Вклад авторов

Е. С. Таскина — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации; К. Г. Шаповалов — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации; В. А. Мудров — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации; И. В. Кибалина — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

E. S. Taskina — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation, writing – original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; K. G. Shapovalov — concept, design and methodology, revision and editing, final decision of submission; V. A. Mudrov — concept, design and methodology, revision and editing, final decision of submission; I. V. Kibalina — concept, design and methodology, revision and editing, final decision of submission. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Таскина Елизавета Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Читинская

государственная медицинская академия» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6223-8888, e-mail: taskins@yandex.ru;

Шаповалов Константин Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-3485-5176, e-mail: shkg26@mail.ru;

Мудров Виктор Андреевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5961-5400, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru;

Кибалина Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ Молекулярной медицины, заведующая кафедрой нормальной физиологии имени профессора Б. И. Кузника ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4390-183X, e-mail: physiology_chgma@mail.ru.

Author information

Elizaveta S. Taskina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-6223-8888, e-mail: taskins@yandex.ru;

Konstantin G. Shapovalov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Department of Intensive Care, Chita State Medical Academy, Honored Doctor of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3485-5176, e-mail: shkg26@mail.ru;

Viktor A. Mudrov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, ORCID: 0000-0002-5961-5400, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru;

Irina V. Kibalina, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Director, Research Institute of Molecular Medicine, Head, Department of Normal Physiology named after Professor B. I. Kuznik, Chita State Medical Academy, ORCID: 0000-0003-4390-183X, e-mail: physiology_chgma@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.831-005.4-07:159.95



Применение визуальных МР-шкал у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта лакунарного и кардиоэмболического подтипов

К. М. Шубина¹, К. А. Резаева¹, С. В. Воробьев^{1,2},
С. Н. Янишевский¹, К. Д. Бондаренко¹, А. Н. Вертьянова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию

30.06.25 и принята к печати 23.09.25

Резюме

Актуальность. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта оказывают негативное влияние на возможности адаптации и качество жизни пациентов. Они могут формироваться в результате острого ишемического повреждения ткани мозга, затрагивающего стратегические для когнитивных функций зоны, но могут возникать и до развития инсульта. В данном случае наиболее частыми патогенетическими вариантами нарушений высших мозговых функций являются хроническая цереброваскулярная патология и нейродегенеративный процесс. Их сочетание рассматривается в рамках концепции смешанных когнитивных нарушений. В рутинной практике при инсультах свое прочное место в качестве диагностического метода заняла магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оптимизации оценки изменений вещества головного мозга разработан ряд так называемых визуальных полуколичественных МР-шкал. **Цель исследования** — сравнительный анализ изменений белого и серого вещества головного мозга у пациентов с лакунарным и кардиоэмболическим инсультом с помощью визуальных МР-шкал и сопоставление полученных данных с результатами нейропсихологического обследования. **Материалы и методы.** Обследовано 42 больных с кардиоэмболическим и 52 больных с лакунарным инсультом. Всем выполнена оценка изменений белого и серого вещества с помощью 6 визуальных МР-шкал. Также проведено комплексное нейропсихологическое обследование. Проведен корреляционный анализ результатов изменения вещества головного мозга и данных о нарушениях когнитивных функций. **Результаты.** Установлено, что для пациентов как с лакунарным, так и с кардиоэмболическим подтипами инсульта наиболее характерной является умеренная степень поражения белого вещества. При этом в случае развития кардиоэмболического инсульта отмечается тенденция к увеличению тяжести его изменений. При оценке серого вещества определено, что при лакунарном инсульте преобладают незначительные и умеренные нарушения. В то же время для развития кардиоэмболического инсульта характерна умеренная и грубая атрофия, что отражается в результатах шкал Коедам (0,000004) и атрофии медиальных отделов височной доли (0,000002). Однако изменения, найденные в соответствии со шкалой глобальной кортикальной атрофии в этих группах больных, не были статистически значимы (0,902). Проведение нейропсихоло-

гического обследования продемонстрировало, что как при лакунарном, так и при кардиоэмболическом инсульте преобладают легкие (44,2 % и 16,7 % соответственно) и умеренные (46,2 % и 59,5 % соответственно) когнитивные нарушения. Деменция встречается значительно реже. Корреляционный анализ позволил установить ряд связей между изменениями серого и белого вещества и результатами выполнения нейропсихологических тестов, что отражает взаимосвязь структурного поражения головного мозга и особенностей клинической картины наблюдаемых когнитивных нарушений. **Заключение.** Для кардиоэмболического и лакунарного инсультов характерно диффузное поражение белого вещества головного мозга умеренной степени выраженности. Наиболее информативными для их обнаружения являются шкалы Wahlund и Scheltens. Наибольшая степень поражения серого вещества зафиксирована в лобных долях, а также в медиобазальных отделах височных долей и теменных долях при кардиоэмболическом инсульте и инфратенториально и в области базальных ганглиев при лакунарном инсульте. При оценке когнитивного статуса установлено, что для обоих рассмотренных подтипов инсульта характерно развитие легких и умеренных нарушений, деменция наблюдается только в отдельных случаях. Развитие нарушений высших мозговых функций коррелирует с топической локализацией и степенью поражения белого и серого вещества головного мозга, что отражает их нейроанатомические особенности формирования.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, кардиоэмболический инсульт, МР-шкалы, когнитивные нарушения, деменция, умеренные когнитивные расстройства

Для цитирования: Шубина К. М., Резаева К. А., Воробьев С. В., Янишевский С. Н., Бондаренко К. Д., Вертьянова А. Н. Применение визуальных МР-шкал у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта лакунарного и кардиоэмболического подтипов. *Артериальная гипертензия*. 2025;31(5):416–427. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2548>. EDN: BRUYGP

Visual MR-scales in patients with cognitive impairment in acute ischemic stroke of lacunar and cardioembolic subtypes

K. M. Shubina¹, K. A. Rezaeva¹, S. V. Vorobyov^{1,2},
S. N. Yanishevskiy¹, K. D. Bondarenko¹, A. N. Vert'yanova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg, 197341
Russia.

E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Received 30 June 2025;
accepted 23 September 2025.

Abstract

Background. Cognitive impairment in acute ischemic stroke has a negative impact on patients' adaptability and quality life. They can result from acute ischemic brain damage affecting areas responsible for cognitive functions, or they can precede stroke. In the latter case, chronic cerebrovascular pathology and neurodegenerative process are the most common clinical variants. Their combination is considered within the concept of mixed cognitive impairment. In routine practice, magnetic resonance imaging (MRI) plays an important role, and visual semi-quantitative MR scales have been developed for the assessment of brain damage. **Objective.** To assess changes in white and gray matter in patients with lacunar and cardioembolic stroke using visual MR scales and to compare these data with the results of neuropsychological examination. **Design and methods.** We included

42 patients with cardioembolic and 52 patients with lacunar stroke and assessed changes in white and gray matter using 6 visual MR scales. A comprehensive neuropsychological examination was also performed. A correlation analysis was applied to assess the associations between the results of MR scales and impaired cognitive functions. **Results.** Patients with both lacunar and cardioembolic stroke subtypes, were characterized by a moderate degree of white matter damage. At the same time, patients with cardioembolic stroke tend to have more severe changes. In lacunar stroke, minor and moderate changes in gray predominate, while cardioembolic stroke is characterized by moderate and severe atrophy, which is reflected by the Koedam scales (0,000004) and atrophy of medial temporal lobe (0,000002). However, the results of the global cortical atrophy scale did not differ in these groups (0,902). Neuropsychological examination demonstrated that mild (44,2 % and 16,7 %, respectively) and moderate (46,2 % and 59,5 %, respectively) cognitive impairment predominates in both lacunar and cardioembolic stroke, and dementia is less common. Correlation analysis showed reliable links between structural brain damage and clinical features of cognitive impairment. **Conclusion.** Cardioembolic and lacunar strokes are characterized by moderate diffuse damage of white matter. The Wahlund and Scheltens scales are the most efficient for their detection. The greatest of degree gray matter damage was recorded in frontal lobes, in mediobasal regions of temporal lobes and parietal lobes in cardioembolic stroke and infratentorially and in basal ganglia in lacunar stroke. Both stroke subtypes are characterized by mild and moderate cognitive disorders, and dementia is registered only in isolated cases. The development of cognitive impairment correlates with topography and degree of white and gray matter damage.

Key words: lacunar stroke, cardioembolic stroke, MR-scales, cognitive impairment, dementia, moderate cognitive disorders

For citation: Shubina KM, Rezaeva KA, Vorobyov SV, Yanishevskiy SN, Bondarenko KD, Vert'yanova AN. Visual MR-scales in patients with cognitive impairment in acute ischemic stroke of lacunar and cardioembolic subtypes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):416–427. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2548>. EDN: BRUYGP

Введение

Ишемические инсульты сохраняют свое место в качестве одной из ключевых проблем современной клинической неврологии. По данным исследовательской группы глобального бремени болезней, в 2019 году было зарегистрировано 12,2 млн случаев инсульта и 101 млн случаев перенесенного в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а потери лет жизни вследствие этого заболевания составили 143 млн [1]. В нашей стране эти показатели также весьма высоки. Так, по данным, опубликованным в 2023 году, пятилетняя заболеваемость достигает 470 новых случаев в год. При этом инсульты представляют одну из основных причин смертности и инвалидности [2].

Согласно классификации TOAST, выделяют несколько подтипов ишемического инсульта, среди которых кардиоэмболический и лакунарный подтипы встречаются у каждого четвертого среди заболевших, что в совокупности составляет около половины всех случаев ОНМК [3, 4].

Высокая медицинская и социальная значимость инсультов предопределяет важность их своевременной диагностики. В настоящее время значимое место в диагностическом поиске занимает магнитно-резонансная томография (МРТ). Стоит отметить, что существуют сложности в диагностике различных патогенетических вариантов поражения вещества головного мозга, которые идут параллель-

но с ОНМК. К ним относятся субъективизм интерпретации данных при анализе несколькими специалистами, сложности сравнения при выполнении исследования на МР-томографах разных производителей. Для преодоления этих особенностей был разработан ряд визуальных МР-шкал, позволяющих провести полуколичественный анализ, систематизировать и структурно охарактеризовать имеющиеся изменения [5, 6]. В ряде случаев они оказываются полезными для проведения дифференциального диагностического поиска [7, 8].

Кроме того, использование этих шкал позволяет заподозрить наличие альтернативного нейродегенеративного процесса и определить особенности наблюдающихся клинических паттернов, в частности нарушений когнитивных функций [9–11].

Цель исследования — сравнительный анализ изменений белого и серого вещества головного мозга у пациентов с лакунарным и кардиоэмболическим инсультом с помощью визуальных МР-шкал и сопоставление полученных данных с результатами нейропсихологического обследования.

Материалы и методы

В наше исследование было включено 94 пациента, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Критериями включения в исследование являлись: острый период ишеми-

ческого инсульта кардиоэмболического и лакунарного подтипов, диагноз устанавливался в соответствии с критериями, отраженными в клинических рекомендациях от 2024 года [12], ясное сознание, стабильное общее состояние, в том числе компенсированные хронические заболевания, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: другие подтипы ишемического инсульта, известный ранее диагноз, который мог являться возможной причиной когнитивных нарушений (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Пика, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Вильсона–Коновалова и другие заболевания), речевые нарушения, в том числе афазия различной степени тяжести, выраженная дизартрия, наличие черепно-мозговой травмы, алкоголизма в анамнезе, декомпенсированная соматическая патология (тяжелые формы дыхательной, почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточности, декомпенсированный сахарный диабет), оперативные вмешательства в течение 1 года до включения в исследование, кроме экстренных эндоваскулярных тромбэкстракции и тромбаспирации при поступлении в стационар, наличие у пациентов клинически выраженной депрессии или тревоги. С целью исключения функциональных причин когнитивных нарушений был проведен скрининг на тревогу и депрессию с помощью шкалы Гамильтона. Показатели данного теста в исследуемой группе не достигали пороговых значений и соответствовали нормальному эмоциональному фону. Нейропсихологическое и нейровизуализационное исследование проводилось на 10–14-е сутки с момента развития инсульта. Все пациенты были распределены на две группы. Первую группу составили 52 больных с лакунарным подтипом инсульта. Среди них 32 мужчины и 20 женщин. Средний возраст — $64,5 \pm 12,9$ года. Во вторую группу вошли 42 пациента с кардиоэмболическим подтипом инсульта. Из них 20 мужчин и 22 женщины. Средний возраст — $70,8 \pm 11,5$ года. Акцент на изучение кардиоэмболического и лакунарного подтипов ишемического инсульта сделан вследствие их высокой встречаемости, суммарно достигающей 50% всех пациентов с ОНМК. Всем пациентам выполнялось МР-обследование на аппарате Magnetom Espree (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. В рамках протокола МР-исследования обязательно выполнялось в T1 (аксиальный, сагиттальный и фронтальный срезы), T2 и FLAIR режимах. Оценка структурных изменений головного мозга проводилась врачами-неврологами сосудистого центра совместно с врачами-рентгенологами ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ. Для

оценки выраженности атрофических изменений головного мозга использовались шесть визуальных полуколичественных МР-шкал. Три из них позволяют оценить состояние белого вещества. Среди них применялись шкала Fazekas, шкала Scheltens и шкала Wahlund [13–15, 19]. Их комплексное применение позволяет оценить степень поражения белого вещества головного мозга юкстакортикально, перивентрикулярно, а также в глубоких областях, на основании анализа изменений, регистрируемых в различных долях головного мозга, инфратенториальном пространстве и в области базальных ганглиев. Три шкалы были использованы для оценки атрофических изменений серого вещества головного мозга. Для реализации этой задачи были применены шкала глобальной кортикальной атрофии (ГКА, Global Cortical Atrophy — GCA), известная также как шкала Pasquier, позволяющая дать детализированную оценку нейродегенеративных изменений на основании анализа 13 билатеральных областей головного мозга, шкала атрофии медиальных отделов височной доли (МТА-шкала — Medial Temporal lobe Atrophy), направленная на оценку гиппокампа и глубинных (медиальных) участков височных долей, и шкала Koedam, разработанная для анализа атрофических изменений задних отделов головного мозга и, прежде всего, теменных долей [16–18].

Также всем больным проводилось комплексное нейропсихологическое обследование, позволявшее оценить состояние всех компонентов когнитивных функций, дать им клиническую характеристику и оценить степень тяжести наблюдающихся расстройств. Пациентам по специально разработанной программе выполняли следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), батарея лобных тестов (БЛТ), тест рисования часов (ТРЧ), символно-цифровой тест, тест пяти слов, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), тест слежения (блоки А и Б), тест вербальных (литеральных и категориальных) ассоциаций и шкала деменции Маттиса. У всех пациентов было ясное сознание, отсутствовали признаки клинически значимой депрессии и тревоги. С целью объективизации тяжести наблюдающихся когнитивных нарушений нами были использованы две дополнительные шкалы — клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating — CDR), а также шкала общих нарушений (Global Deterioration Scale — GDS) [20–32].

Исследование утверждено этическим комитетом (выписка № 160210–23 из протокола заседания ЛЭК № 0210–23 от 30 октября 2023 года).

На основании полученных данных формировали электронные таблицы Excel. Описательную статистику выполняли с помощью блока Basic Statistics

пакета прикладных программ Statistica 13,0. Значимость полученных различий в сравниваемых выборках оценивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между различными параметрами использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p-value) был выбран равным 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

При использовании шкалы Fazekas у 9,8% пациентов с лакунарным инсультом уровень изменений был недостаточен для градации (0 баллов). У 43,2% отмечено незначительное поражение белого вещества в виде точечных гиперинтенсивных сигналов или тонкой полоски по ходу боковых желудочков. При этом у 11,8% больных изменения соответствовали 1 баллу, а у 31,4% — 2 баллам. Умеренные изменения зафиксированы у 23,5% обследованных (у 7,8% оценка соответствовала 3 баллам, а у 15,7% — 4 баллам). В этом случае были зафиксированы не только точечные изменения белого вещества, но и отмечалось формирование «галло» вдоль желудочков, а также у некоторых больных МР-картина соответствовала началу слияния очагов. У такого же количества больных (23,5%) определено тяжелое поражение белого вещества. При этом картина в 5 баллов определена у 7,8% обследованных пациентов, а 6 баллов — у 15,7%. На томограммах отмечалось наличие сливных очагов, а также распространение поражения в глубокие отделы головного мозга.

Применение шкалы Scheltens в этой группе больных продемонстрировало следующие результаты. Незначительные изменения (10 баллов и меньше) зарегистрированы у 46,0% обследованных больных. Они характеризовались небольшим перивентрикулярным поражением белого вещества, характеризующимся изменением МР-сигнала до 5, в редких случаях до 10 мм. Умеренное изменение белого вещества отмечено у 40,5% больных (общий балл составил от 11 до 20). При этом обнаруживались изменения сигнала в области передних и задних рогов боковых желудочков, а в некоторых случаях и на уровне их тел. Также отмечалось образование отдельных очагов, размер которых у некоторых пациентов достигал 10 мм. Выраженные изменения белого вещества (21 балл и более) установлены у 13,5% больных. Для них были характерны изменение МР-сигнала в области желудочков до 10 мм и более, наличие изменений в различных отделах головного мозга до 10 мм и более, а также формирование очагов слияния.

Шкала Wahlund позволила выявить следующие изменения. У 26,2% отмечены незначительные из-

менения со стороны белого вещества (10 баллов и менее). Умеренные изменения белого вещества были отмечены у 59,5% пациентов. Для них средний балл составил от 11 до 20. Наряду с локальными очаговыми изменениями в ряде случаев были зафиксированы признаки, характеризующие начальные этапы слияния очагов поражения. Наиболее часто изменения были локализованы в лобных долях. У некоторых пациентов отмечено появление очагов инфратенториально и в области базальных ганглиев. У 14,3% больных выявленные изменения белого вещества были охарактеризованы как значительные (средний балл 21 и больше) и проявлялись большим количеством очагов с признаками слияния. Топически эти очаги захватывали все области головного мозга, иногда с вовлечением U-волокон.

При использовании шкал, описывающих поражение серого вещества, были получены следующие результаты. При анализе данных по шкале МТА значимых изменений в области медиальных отделов височных долей не было обнаружено у 51,0% пациентов (0 баллов). У 25,5% пациентов отмечена незначительно выраженная атрофия (1 балл). У 9,8% больных изменения соответствовали 2 баллам. В таком же проценте случаев установленные изменения соответствовали 3 баллам. Для них была характерна умеренная степень атрофических изменений, заметно влияющая на объемные характеристики. Лишь в небольшом количестве случаев (3,9%) были установлены выраженные изменения медиобазальных отделов височной доли (4 балла), которые характеризовались значительным увеличением рогов боковых желудочков, грубым увеличением хориоидальной щели на фоне существенного снижения объема гиппокампов с нарушением их внутренней структуры.

При использовании шкалы Koedam у 55,8% больных не было отмечено изменений — 0 баллов. У 28,8% пациентов были установлены незначительные изменения (1 балл). У 15,4% больных зарегистрирована умеренная степень выраженности атрофического процесса, при котором отмечались выраженные изменения объема извилин и расширение борозд (2 балла). Грубые атрофические изменения (3 балла) не были зафиксированы.

Использование шкалы ГКА продемонстрировало следующие результаты. Незначительная степень выраженности атрофических изменений (10 баллов и менее) зарегистрирована у 47,7% пациентов и характеризовалась незначительным расширением борозд в отдельных областях головного мозга и, в ряде случаев, небольшим расширением желудочков. Умеренная атрофия (11–20 баллов) отмечена у 34,1% больных. Выраженные атрофические изменения (21–30 баллов) обнаружены у 13,7%

больных. При этом отмечались существенная потеря объема извилин головного мозга, расширение желудочков. Наиболее значимые изменения были зафиксированы в лобных и теменных долях. Грубые атрофические изменения (более 31 балла) установлены у 4,5% больных. Для них были характерны выраженное уменьшение извилин, иногда по типу «лезвия ножа», грубое расширение субарахноидальных пространств и желудочковой системы. Акцент атрофических изменений был смещен на височную и теменную доли.

При обследовании пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта были получены следующие результаты. Применение шкалы Fazekas продемонстрировало, что у 9,5% больных изменения соответствовали 1 баллу, у 14,3% — 2 баллам. Таким образом, общее количество больных с незначительными изменениями белого вещества составило 23,8%. Умеренное поражение проводящих путей установлено у 59,5% обследованных. Среди них оценка в 3 балла была установлена у 28,5%, а у 31,0% больных — 4 балла. Грубое поражение белого вещества выявлено в 16,7% случаев (у 14,3% определено в 5 баллов, у 2,4% — в 6 баллов). Оценка по шкале Scheltens показала незначительные изменения у 9,5% пациентов обследованной группы (10 баллов и менее), умеренные нарушения — у 23,8% (11–20 баллов), а у 66,7% обнаружены выраженные изменения, соответствовавшие 21 баллу и более. В соответствии со шкалой Wahlund незначительные изменения зарегистрированы у 40,5% пациентов (10 баллов и менее), а поражения белого вещества умеренной степени — у 59,5% (11–20 баллов). Пациентов, набравших по данной шкале более 20 баллов, установлено не было.

При оценке серого вещества головного мозга по шкале МТА атрофические изменения не определялись у 7,1% больных. Незначительные изменения, соответствовавшие 1 баллу, установлены у 21,4% пациентов. Изменения умеренной степени выраженности, характеризуемые оценкой в 2 балла, обнаружены у 40,5% больных. Грубая атрофия выявлена у 30,9%. При этом для 23,8% больных она соответствовала 3 баллам, а для 7,1% — 4 баллам.

Анализ данных, проведенный по шкале Koedam, продемонстрировал, что у 7,1% пациентов изменений не было (0 баллов). У 59,6% они соответствовали незначительно выраженной атрофии (1 балл). В 33,3% случаев отмечалась умеренная атрофия вещества теменных долей (2 балла). Грубые атрофические изменения (3 балла) не были выявлены ни у одного из пациентов.

Применение шкалы ГКА показало, что у 61,9% больных выявляются лишь незначительные атрофические изменения, локализованные в отдельных областях головного мозга (менее 10 баллов), в первую очередь в лобных долях. Умеренное поражение, соответствовавшее 11–20 баллам, установлено у 28,6% больных. В то же время выраженные нейродегенеративные изменения (21–30 баллов) определены у 9,5% пациентов обследованной группы. Грубых изменений не отмечено ни в одном случае. Суммарные данные средних значений, полученных при использовании МР-шкал, представлены в таблице 1.

На рисунке показаны примеры оценки МР-изображений по ряду описанных выше шкал, отражающих поражение белого и серого вещества головного мозга на примере пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРОГО И БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ЛАКУНАРНЫМ И КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ПОДТИПАМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, УСТАНОВЛЕННЫЕ НА ОСНОВАНИИ ВИЗУАЛЬНЫХ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫХ МР-ШКАЛ

МР-шкалы	Значения $M \pm m [Q_{25}-Q_{75}]$		р-значение
	Лакунарный инсульт, n = 52	Кардиоэмболический инсульт, n = 42	
Fazekas	2,92 ± 0,26 [2–4]	3,33 ± 0,19 [3–4]	0,336
Wahlund	13,21 ± 0,72 [9,5–16]	13,67 ± 0,63 [10–18]	0,652
Scheltens	11,07 ± 0,78 [7,5–15]	20,38 ± 0,83 [20–24]	0,019
Koedam	0,6 ± 0,1 [0–1]	1,26 ± 0,09 [1–3]	0,000004
МТА	0,9 ± 0,16 [0–1]	2,02 ± 0,16 [1–3]	0,000002
ГКА	11,17 ± 1,09 [5–17]	10,71 ± 1,14 [7–16]	0,902

Примечание: МТА (Medial Temporal lobe Atrophy) — шкала атрофии медиальных отделов височной доли; ГКА — глобальная кортикальная атрофия.

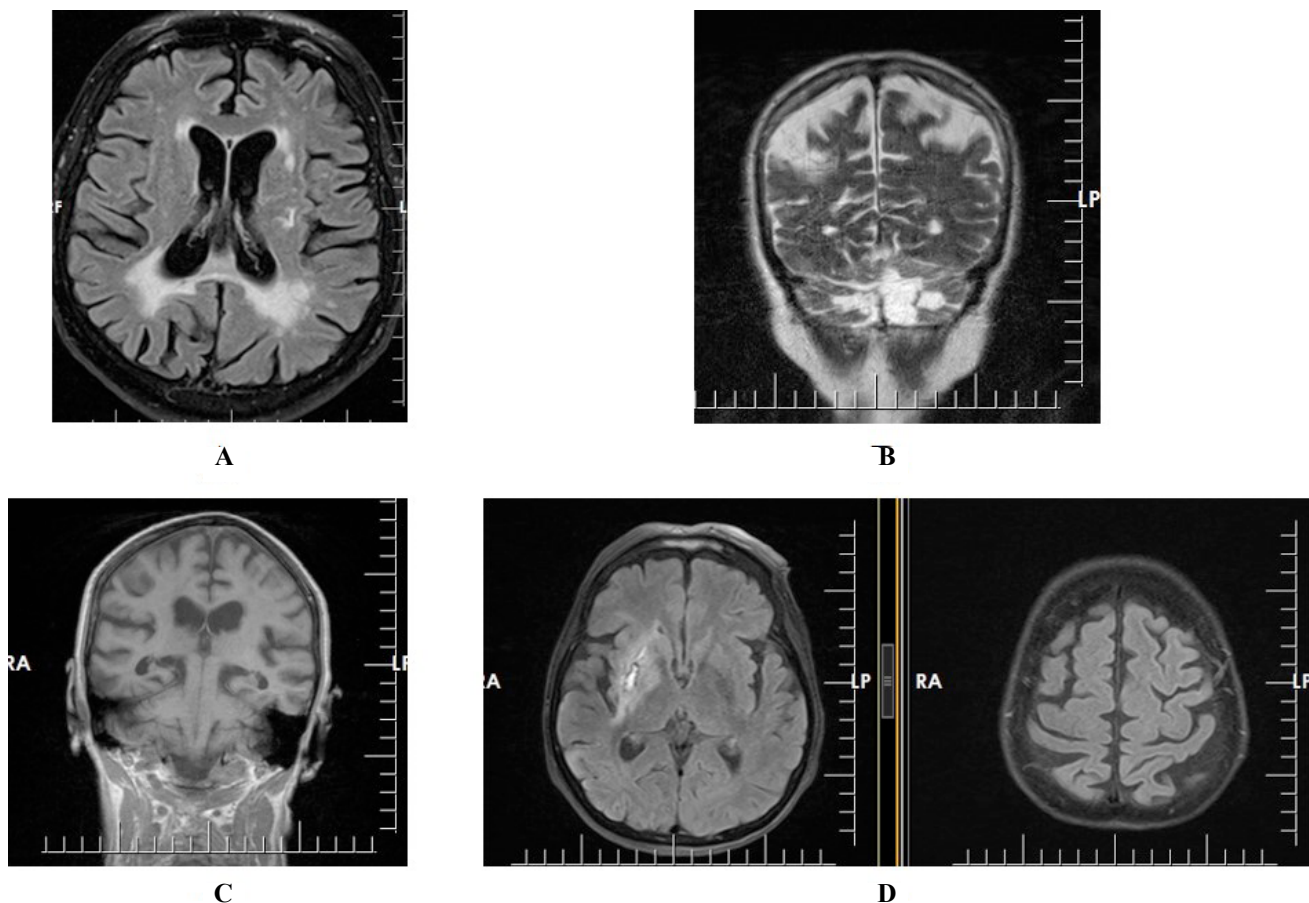


Рисунок. Примеры отдельных МР-изображений при оценке с помощью визуальных шкал

Примечание: А. Аксиальная проекция. Оценка изменений белого вещества по шкале Fazekas соответствует 6 баллам. Пациент Б., 72 года; В. Корональная проекция. Оценка изменений теменных долей головного мозга по шкале Koedam соответствует 2 баллам. Пациент Е., 73 года; С. Корональная проекция. Оценка изменений медиальных отделов височных долей и гиппокампа по шкале атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal lobe Atrophy, МТА) соответствует 3 баллам. Пациент М., 84 года; D. Аксиальная проекция. Оценка глобальной атрофии коркового вещества по шкале глобальной кортикальной атрофии (ГКА) соответствует 24 баллам. Пациент Д., 82 года.

При проведении нейропсихологического обследования были получены следующие результаты. Средний балл по МоСА-тесту у пациентов с лакунарным инсультом составил $24,3 \pm 3,9$. При развитии кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта он был несколько ниже — $21,5 \pm 7,2$. В обеих группах нарушения в большей степени отмечались в блоках, оценивающих внимание, беглость речи, абстрагирование, в меньшей степени отмечались изменения при выполнении заданий, оценивающих память, зрительно-пространственные функции. При этом 48,1% пациентов с лакунарным инсультом набрали показатели, соответствующие референсной норме (26 баллов и выше). У пациентов с кардиоэмболическим инсультом этот показатель был ниже и составил 33,3%. При проведении теста БЛТ средняя оценка составила $15,0 \pm 2,6$ балла для лакунарного подтипа и $13,2 \pm 4,1$ балла для кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта.

У 32,7% и 23,8% пациентов соответственно показатель был в рамках нормальных значений и соответствовал 17–18 баллам. При проведении нейропсихологического обследования по шкале КШОПС были получены следующие результаты: средний балл по данной шкале в первой группе составил $26,9 \pm 2,8$, во второй группе — $22,9 \pm 6,1$. У 48,1% пациентов с лакунарным инсультом показатели соответствовали средней статистической норме, принятой у данной шкалы, и составили 28–30 баллов. Для пациентов с кардиоэмболическим инсультом это значение составило лишь 16,7%. Кроме того, у 38,5% первой группы и 52,4% больных второй группы показатель составил от 24 до 27 баллов, что характерно для развития синдрома умеренных когнитивных нарушений. У 13,4% и 30,9% пациентов в группах соответственно показатель был менее 24 баллов. Это говорит о возможном наличии деменции. При анализе ТРЧ установлено, что

средний балл при развитии лакунарного подтипа ишемического инсульта составил $7,2 \pm 2,0$. В то же время у больных с кардиоэмболическим подтипом этот балл был выше — $8,7 \pm 2,0$. Данные значения свидетельствуют о клинически незначительном нарушении зрительно-пространственных функций у большой когорты пациентов обеих групп. При этом у 30,8% в первой группе и 55,8% во второй группе обследованных пациентов показатели находились на уровне 9–10 баллов, принятых за норму. При оценке когнитивных функций по шкале деменции Маттиса установлено, что средний балл у пациентов первой группы составил $119,8 \pm 17,2$. У больных второй группы он был ниже и соответствовал $100,4 \pm 34,7$. Наибольшие изменения установлены по таким подшкалам, как «внимание» ($29,2 \pm 7,5$ в первой группе и $25,7 \pm 9,9$ балла во второй группе), а также «активность» и «персеверации» ($28,6 \pm 8,6$ и $25,5 \pm 10,2$ балла соответственно). Изменения по таким подшкалам, как «концептуализация» и «память», у пациентов с лакунарным инсультом

были выражены не столь значительно ($34,2 \pm 4,5$ и $22,6 \pm 2,6$ балла соответственно). У больных с кардиоэмболическим подтипом инсульта результаты обследования по этим блокам теста были несколько хуже ($27,5 \pm 9,1$ балла — «концептуализация» и $16,6 \pm 6,6$ балла — «память»). Наименьшие изменения установлены по подшкале «конструктивный праксис» ($5,8 \pm 0,6$ балла для лакунарного инсульта и $5,2 \pm 0,9$ балла для кардиоэмболического инсульта). При выполнении теста пяти слов установлено незначительное различие между непосредственным и отсроченным запоминанием. Общие данные при обследовании пациентов с лакунарным инсультом составили $4,8 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 1,8$ балла соответственно. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом определенные значения были несколько ниже: $3,5 \pm 1,2$ балла при непосредственном воспроизведении и $3,1 \pm 1,2$ балла — при отсроченном воспроизведении. Общий балл у пациентов с лакунарным инсультом составил $4,2 \pm 1,5$, а у пациентов с кардиоэмболическим инсультом — $3,3 \pm 1,2$. Помимо

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ЛАКУНАРНЫМ И КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

Нейропсихологические шкалы	Значения $M \pm s$		p-значение
	Лакунарный инсульт, n = 52	Кардиоэмболический инсульт, n = 42	
КШОПС, баллы	$26,9 \pm 2,8$	$22,9 \pm 6,1$	0,002
БЛТ, баллы	$15,0 \pm 2,6$	$13,2 \pm 4,1$	0,02
ТРЧ, баллы	$7,2 \pm 2,0$	$8,7 \pm 2,0$	0,01
МоСА, баллы	$24,3 \pm 3,9$	$21,5 \pm 7,2$	0,03
Символьно-цифровой тест, символы	$28,1 \pm 11,0$	$24,8 \pm 13,6$	0,4
Тест слежения, секунды			
блок А	$50,5 \pm 22,3$	$120,8 \pm 95,2$	0,006
блок Б	$92,0 \pm 45,9$	$121,6 \pm 94,9$	0,17
Вербальные ассоциации, слова			
Категориальные	$17,4 \pm 8,1$	$10,1 \pm 2,6$	0,0003
Литеральные	$12,4 \pm 5,1$	$8,9 \pm 3,0$	0,001
Тест 5 слов			
непосредственное воспроизведение	$4,8 \pm 0,4$	$3,5 \pm 1,2$	0,00001
отсроченное воспроизведение	$3,5 \pm 1,8$	$3,1 \pm 1,2$	0,15
общий балл	$4,2 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1,2$	0,00001
Тест деменции Маттиса			
общий балл	$119,8 \pm 17,2$	$100,4 \pm 34,7$	
внимание	$29,2 \pm 7,5$	$25,7 \pm 9,9$	
активность и персеверации	$28,6 \pm 8,6$	$25,5 \pm 10,2$	
концептуализация	$34,2 \pm 4,5$	$27,5 \pm 9,1$	
память	$22,6 \pm 2,6$	$16,6 \pm 6,6$	
конструктивный праксис	$5,8 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,9$	0,03

Примечание: КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; БЛТ — батарея лобных тестов; ТРЧ — тест рисования часов; МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

незначительной разницы в ответах, в данном тесте помогали категориальные подсказки. Это свидетельствует о вторичных механизмах наблюдающихся нарушений памяти. Превалирование нарушений у пациентов с кардиоэмболическим инсультом зафиксировано и по другим шкалам. Общие сведения о проведенном нейропсихологическом обследовании представлены в таблице 2.

С учетом комплексного анализа полученных данных, основанных на жалобах пациентов, наблюдения за ними, по возможности получения дополнительной информации от родственников, результатов нейропсихологического обследования с дополнительным использованием шкал CDR и GDS, нами установлено, что в обследованной группе пациентов преобладали больные с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций. При лакунарном инсульте у 44,2% пациентов клиническая картина соответствовала легким когнитивным нарушениям, 46,2% — умеренным когнитивным нарушениям и у 9,6% — деменции. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом 16,7% больных отвечали критериям легких когнитивных нарушений, 59,5% — умеренных когнитивных расстройств и 23,8% — тяжелых нарушений высших корковых функций.

При проведении корреляционного анализа для определения связей между результатами оценки изменений вещества головного мозга по МР-шкалам и данными, полученными в ходе нейропсихологического обследования, как при лакунарном, так и при кардиоэмболическом инсульте установлен ряд значимых связей. Все приведенные корреляции являются статистически значимыми при $p < 0,05$, сила связи на основе коэффициента Спирмена (слабая, умеренная, сильная): $|r| < 0,3$ — слабая связь, $0,3 \leq |r| < 0,7$ — умеренная, $|r| \geq 0,7$ — сильная.

При оценке количества значимых связей у пациентов с лакунарным инсультом по шкалам, отражающим состояние белого вещества, результаты распределялись достаточно равномерно. Наиболее значимыми среди них были корреляции между показателями символично-цифрового теста и данными, полученными при использовании шкалы Wahlund ($r = -0,73$), теста слежения, блок А и блок Б и шкалы Scheltens ($r = 0,62$ и $r = 0,63$ соответственно), теста слежения блок А и шкалы Fazekas ($r = 0,62$), подтеста «концептуализация» шкалы деменции Маттиса и шкалы Scheltens ($r = -0,62$). При анализе результатов связи поражения белого вещества и выполнения нейропсихологических тестов у больных с кардиоэмболическим инсультом обнаружено значительно большее количество значимых связей, наиболее сильными из которых являлись результаты МоСА-теста и данные по шкалам Fazekas и Wahlund ($r = -0,75$, $r = -0,76$ соответствен-

но), связи между общим баллом по шкале деменции Маттиса и шкалой Wahlund ($r = -0,78$), а также ее подтестами на внимание и шкалой Wahlund ($r = -0,79$), подтестом на память и шкалами Fazekas и Wahlund ($r = -0,76$, $r = -0,75$ соответственно). При анализе данных, отражающих атрофические изменения серого вещества у пациентов с лакунарным инсультом, было обнаружено лишь небольшое количество значимых связей их результатов с показателями нейропсихологических тестов. Так, для шкалы ГКА установлены следующие значимые корреляции: с ТРЧ ($r = -0,45$), символично-цифровым тестом ($r = -0,57$), МоСА-тестом ($r = -0,31$), подтестом «концептуализация» шкалы деменции Маттиса ($r = -0,5$), шкалой МТА и подтестом «концептуализация» шкалы деменции Маттиса ($r = -0,51$). Анализ данных, полученных при обследовании пациентов с кардиоэмболическим инсультом, продемонстрировал значительно большее количество значимых связей между изменениями МР-шкал и результатами нейропсихологического обследования. Наиболее сильные связи установлены между КШОПС и шкалами Koedam ($r = -0,86$) и ГКА ($r = -0,85$), МоСА-тестом и также шкалами Koedam ($r = -0,81$) и ГКА ($r = -0,83$), общим баллом шкалы деменции Маттиса и шкалой ГКА ($r = -0,8$), а также ее подтестом «память» и шкалами Koedam и ГКА ($r = -0,8$ и $r = -0,84$ соответственно).

Обсуждение

Анализ данных показал, что как для пациентов с лакунарным, так и для пациентов с кардиоэмболическим инсультом характерно достаточно диффузное поражение белого вещества головного мозга, топически затрагивающее различные его отделы. При этом грубые изменения регистрируются только у отдельных больных. Общая динамика показателей визуальных МР-шкал говорит о более существенных изменениях при кардиоэмболическом подтипе ишемического инсульта. Кроме того, именно для этой когорты также характерным является большая вариабельность подобных отклонений. Шкалы Wahlund и Scheltens показывают лучшую, чем Fazekas, наглядность выявляемых отклонений, так как позволяют проанализировать каждую область головного мозга отдельно. По данным ряда исследований, существует тесная связь между изменением белого вещества головного мозга, наличием сосудистых факторов риска, бессимптомных инсультов, пожилым возрастом и состоянием когнитивных функций. Сообщается о том, что у пациентов с тяжелыми перивентрикулярными поражениями белого вещества наблюдалось снижение когнитивных функций почти в три раза быстрее, чем в среднем в популяции в течение года [33–35]. При оценке

поражения серого вещества установлено, что для кардиоэмболического варианта инсульта характерна большая степень атрофических изменений, локализованных в лобных долях, медиобазальных отделах височных долей и теменной доле, по сравнению с лакунарным инсультом, что может говорить как о частной закономерности изменений при этом подтипе ОНМК, так и о возможном наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса у больных рассмотренной нами выборки. Для лакунарного инсульта большая степень атрофических изменений наблюдается в лобных долях, инфратенториально и в области базальных ганглиев. Данные особенности находят отражение в результатах шкалы ГКА. При анализе результатов нейропсихологического обследования установлено, что для обоих типов инсульта характерно наличие додементных нарушений высших мозговых функций. В качестве основных паттернов наблюдающихся изменений отмечаются нейродинамические и регуляторные расстройства, проявляющиеся ухудшением внимания, его неустойчивостью и истощаемостью, брадифренией, снижением способности абстрагирования, разработки плана действия и контроля его выполнения, соотнесения конечного результата с поставленными целями, ухудшения возможностей переключения и решения многозадачных комбинаций. В некоторых случаях, при расположении очага в области стратегических зон, отмечается возникновение операциональных нарушений. Наблюдающиеся нарушения памяти носили в целом вторичный характер и формировались, в том числе, вследствие развития феномена разобщения. В случае развития лакунарного инсульта отмечалась меньшая степень выраженности когнитивных расстройств в сравнении с кардиоэмболическим подтипом. При проведении сопоставления между результатами нейропсихологических тестов и данными визуальных МР-шкал установлено, что при кардиоэмболическом подтипе наблюдается существенно большее количество корреляций, в том числе с коэффициентом 0,7 и выше, отражающим сильную взаимосвязь. Наиболее информативным в данном ключе является использование шкалы Wahlund для оценки белого вещества и шкал ГКА и Коедам для оценки серого вещества. Однако необходимо учесть, что формирование сопутствующего нейродегенеративного процесса будет способствовать значительному увеличению эффективности применения шкалы МТА.

Выводы

Таким образом, для пациентов с ишемическим инсультом характерно наличие умеренно выраженных изменений белого вещества, степень поражения которого выше при кардиоэмболическом подтипе

по сравнению с лакунарным подтипом ОНМК. При этом информативным является применение шкал Wahlund и Scheltens. При оценке поражения серого вещества наибольшая степень его поражения при кардиоэмболическом инсульте зафиксирована в лобных долях, медиобазальных отделах височных долей и теменной доле, в то же время для лакунарного инсульта характерным является наличие очагов, расположенных во фронтальных отделах, инфратенториально и в области базальных ганглиев. Наиболее информативным в данном случае является применение шкалы ГКА. Оценка изменений когнитивного статуса продемонстрировала, что при обоих рассматриваемых подтипах инсультов характерным является развитие легких и умеренных нарушений. Деменция встречается только в отдельных случаях. При этом зафиксирован ряд корреляций, характеризующих взаимосвязь поражения как серого, так и белого вещества головного мозга с некоторыми паттернами нарушений высших мозговых функций, отражающих патогенетические особенности их формирования с учетом позиций функциональной нейроанатомии.

Финансирование/Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124021600050-1. / The work was carried out within the framework of the State Task No. 124021600050-1.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
2. Игнатъева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виницкий А. А., Деркач Е. В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2023;123(8–2):5–15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
3. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitzkiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology. Special edition.* 2023;123(8–2):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>
3. Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2019;119(8–2):13–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213>
3. Maksimova MYu, Gulevskaia TS. Lacunar stroke. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special edition.* 2019;119(8–2):13–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213>

4. Díaz Guzmán J. Ictus cardioembólico: epidemiología [Cardioembolic stroke: epidemiology]. *Neurologia*. 2012;27(1):4–9. [https://doi.org/10.1016/S0213-4853\(12\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0213-4853(12)70002-6)
5. Литвиненко И. В., Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Колмакова К. А. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):18–25. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25>
- Litvinenko IV, Emelin AY, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25>
6. Лясковик А. А., Коновалов Р. Н., Федотова Е. Ю., Кротенкова М. В. МРТ-диагностика болезни Альцгеймера. *Нервные болезни*. 2023;3:14–19. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13002>
- Lyaskovik AA, Konovalov RN, Fedotova EYu, Krotenkova MV. Diagnostics of Alzheimer's disease using magnetic resonance imaging. *Nervous diseases*. 2023;3:14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2023-13002>
7. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2009;132(1):195–203. <https://doi.org/10.1093/brain/awn298>
8. Kaushik S, Vani K, Chumber S, Anand KS, Dhamija RK. Evaluation of MR visual rating scales in major forms of dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(1):16–23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716806>
9. Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke*. 2009;40(4):1269–1274. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531343>
10. Hobden G, Colbourne E, Pendlebury ST, Demeyere N. Reliability of the global cortical atrophy visual rating scale applied to computed tomography versus magnetic resonance imaging scans in acute stroke. *Neurologia Sci*. 2024;45(4):1549–1556. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07113-z>
11. Mele F, Cova I, Nicotra A, Maestri G, Salvadori E, Cucumo V, Masserini F, et al. Prestroke cognitive impairment: frequency and association with premorbid neuropsychiatric, functional, and neuroimaging features. *Stroke*. 2024;55(7):1869–1876. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.045344>
12. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российское общество психиатров», Всероссийское общество неврологов. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2024:170.
- All-Russian public organization “Russian Association of Gerontologists and Geriatricians”, Public organization “Russian Society of Psychiatrists”, All-Russian Society of Neurologists. Cognitive disorders in the elderly and senile patients. Clinical recommendations. 2024:170. (In Russ.)
13. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683–1689. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.9.1683>
14. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7–12. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90041-v](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90041-v)
15. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. European Task Force on age-related white matter changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318–1322. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1318>
16. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1997;36(5):268–272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
17. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995;242(9):557–560. <https://doi.org/10.1007/BF00868807>
18. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618–2625. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>
19. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
21. Курбанова М. М., Галаева А. А., Стефановская Е. В., Суворкина А. А., Алиханов Н. М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020;24(1):35–44. <https://doi.org/10.17816/RFD18986>
- Kurbanova MM, Galayeva AA, Stefanovskaya YeV, Suvorkina AA, Alikhanov NM. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor*. 2020;24(1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD18986>
22. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>
23. Nishiwaki Y, Breeze E, Smeeth L, Bulpitt CJ, Peters R, Fletcher AE. Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol*. 2004;160(8):797–807. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh288>
24. Mormont E, Jamart J, Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(2):78–84. <https://doi.org/10.1177/0891988712445088>
25. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967;5(2):135–140. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90015-2)
26. Monsch AU, Bondi MW, Salmon DP, Butters N, Thal LJ, Hansen LA, et al. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol*. 1995;52(9):899–904. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540330081018>
27. Wechsler D. A Standardized Memory Scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19(1):87–95. <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
28. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742–747. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800320058007>
29. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: normative data from a large nation-

ally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(8):767–775. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu055>

30. Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. Клиническая патопсихология. Москва–Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2002. 512 с.

Blejxer VM, Kruk IV, Bokov SN. Clinical pathopsychology. Moscow–Voronezh: Publishing House NPO MODEK, 2002. 512 p. (In Russ.)

31. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills*. 1958;8:271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>

32. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(5):676–691. <https://doi.org/10.1080/01688639708403753>

33. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274–1282. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1274>

34. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol*. 2002;52(3):335–341. <https://doi.org/10.1002/ana.10294>

35. Berdalin AB, Nikogosova AK, Gubskiy IL, Kovrazhki-na EA, Gubskiy LV, Lelyuk VG. Brain changes in the white matter of the brain white matter changes and cognitive functions in asymptomatic patients. *Bull Exp Biol Med*. 2020;169(5):630–634. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04942-2>

Вклад авторов

К. М. Шубина — дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, статистическая обработка; К. А. Резаева — дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка; С. В. Воробьев — концепция статьи, дизайн исследования, написание текста, перевод на английский язык, анализ материала, статистическая обработка, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; С. Н. Янишевский — концепция статьи, дизайн исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; К. Д. Бондаренко — написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы; А. Н. Вертьянова — написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

K. M. Shubina — research design, text drafting, data collection and processing, literature review, translation into English, statistical processing; K. A. Rezaeva — research design, text drafting, data collection and processing, literature review, statistical processing; S. V. Vorobyov — concept of the article, research design, text drafting, translation into English, data analysis, statistical analysis, editing, approval of the final version of the article; S. N. Yanishevskiy — concept of the article, research design, data analysis, editing, approval of the final version of the article. K. D. Bondarenko — text drafting, data collection and processing, literature review; A. N. Vert'yanova — text drafting, data collection and processing, literature review. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Шубина Кристина Максимовна — аспирант кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7336-3860, e-mail: krisschubina@yandex.ru;

Резаева Ксения Александровна — студентка 6-го курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0003-0381-2696, e-mail: ksusha.rezayeva@gmail.com;

Воробьев Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4830-907X, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Бондаренко Константин Дмитриевич — клинический ординатор кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6619-3429, e-mail: konstantin2000.09.05@gmail.com;

Вертьянова Анастасия Николаевна — клинический ординатор кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0008-1649-4056, e-mail: avherbary@gmail.com.

Author information

Kristina M. Shubina, MD, PhD student, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7336-3860, krisschubina@yandex.ru;

Kseniya A. Rezaeva, 6th-year Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0003-0381-2696, e-mail: ksusha.rezayeva@gmail.com;

Sergej V. Vorobyov, MD, PhD, DSc in Medicine, Associate Professor, Chief Researcher, Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-4830-907X, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc in Medicine, Associate Professor, Head, Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID ID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: stasya71@yandex.ru;

Konstantin D. Bondarenko, MD, Clinical Resident, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6619-3429, e-mail: konstantin2000.09.05@gmail.com;

Anastasiya N. Vert'yanova, MD, Clinical Resident, Department of Neurology with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0008-1649-4056, e-mail: avherbary@gmail.com

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 575.22:616.831-005:616.1



Ассоциация rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Д. А. Никулин^{1,2}, А. А. Чернова^{1,2},
С. Ю. Никулина¹, В. Н. Максимов³

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Никулина Светлана Юрьевна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: nicoulina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
24.02.25 и принята к печати 08.11.25.*

Резюме

Цель исследования — определить ассоциации полиморфных вариантов rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. **Материалы и методы.** В основную группу нашего исследования были взяты 260 пациентов с ОНМК на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и 272 добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа). Возрастной диапазон пациентов с ОНМК составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. В основной группе было 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). В контрольной группе было 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Всем пациентам с ОНМК было проведено следующее обследование: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Группа контроля сформирована в рамках договора с НИИ терапии г. Новосибирска и представляет собой популяционную выборку жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта НАРИЕЕ в Новосибирске. Молекулярно-генетическое исследование участников основной и контрольной групп проводили в НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска. Результаты молекулярно-генетического анализа получены на 254 пациентах основной группы и 272 пациентах контрольной группы. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ SPSS 23. **Результаты.** Гетерозиготный генотип AG и аллель G гена APOA5 в когорте больных с ОНМК статистически значимо преобладали по сравнению с группой обследованных без ОНМК. Среди пациентов с ОНМК подтверждено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A гена APOA5 по сравнению с контролем. **Заключение.** Результаты нашего исследования доказали ассоциации ОНВ rs662799 (A > G) с развитием ОНМК в обследованных различных когортах пациентов. Генотип AG и аллель G гена APOA5 показал значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетические маркеры, однонуклеотидный полиморфизм, rs662799, ген APOA5, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Ассоциация rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):428–438. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2491>. EDN: JOUXRM

Association of the APOA5 rs662799 polymorphism with acute stroke in patients with cardiovascular disease

D. A. Nikulin^{1,2} A. A. Chernova^{1,2},
S. Yu. Nikulina¹, V. N. Maksimov³

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Svetlana Yu. Nikulina,
V. F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str.,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Received 24 February 2025;
accepted 8 November 2025.

Abstract

Objective. To investigate the associations of polymorphic variants rs662799 of the APOA5 gene with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular pathology. **Design and methods.** The main group of our study included 260 patients with acute cerebrovascular accident on the background of cardiovascular diseases and 272 volunteers without cardiovascular diseases (control group). The age range of patients with acute cerebrovascular accident was from 32 to 69 years [57,0 (51,0–62,0) years], and the age range of the control group was from 37 to 68 years [55,0 (51,0–62,0) years]. There were 157 men (age 56,5 (51,0–62,0) years) and 103 women (age 57,0 (51,0–62,0) years) in the main group. The control group included 170 men (age 55,0 (51,0–62,0) years) and 102 women (age 55,0 (51,0–62,0) years). All patients with acute cerebrovascular accident underwent the following examinations: collection of complaints and medical history, clinical examination, brain computed tomography, electrocardiography, echocardiography, and ultrasound doppler. The control group represents a population sample of residents of Novosibirsk who were examined as part of the international HAPIEE project in Novosibirsk. The results of the molecular genetic analysis were obtained from 254 patients in the main group and 272 patients in the control group. Statistical analysis was carried out using the SPSS v. 23. **Results.** The heterozygous AG genotype and the G allele of the APOA5 gene were more prevalent in the stroke cohort compared to control group. Among patients with acute cerebrovascular accident, a statistically significant decrease in the number of carriers of the common AA genotype and the A allele of the APOA5 gene was confirmed compared to the control group. **Conclusion.** The results of our study proved associations of single-nucleotide polymorphism rs662799 (A > G) with the development of acute cerebrovascular accident. The AG genotype and the G allele of the APOA5 gene showed significant associations with acute cerebrovascular accident in the main group of patients, in the subgroup of men and in the subgroup of patients with hypertension.

Key words: cerebrovascular accident, genetic markers, single-nucleotide polymorphism, rs662799, gene, APOA5, cardiovascular diseases

For citation: Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN. Association of the APOA5 rs662799 polymorphism with acute stroke in patients with cardiovascular disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(5):428–438. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2491>. EDN: JOUXRM

Введение

Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs662799 верифицирован в промоторе гена APOA5 на длинном плече 11-й хромосомы. Самый исследованный вариант гена APOA5 на данный момент — однонуклеотидный вариант rs662799. Носительство редкого аллеля G гена APOA5, ассоциированного с высоким уровнем триглицеридов (ТГ), в европейской популяции составляет 6%, в японской популяции — 30%, китайской — 27%, индийской — 20%. Авторы также указывают на ассоциацию полиморфизма гена APOA5 с первичной гиперлипидемией [1].

S. Park и S. Kang (2020) провели полногеномный поиск ассоциаций полиморфных вариантов APOA5 rs662799 и rs2266788 с уровнем триглицеридов в плазме крови исследуемых пациентов. Выявлены ассоциации минорных аллелей APOA5 rs662799 и rs2266788 с максимальным уровнем ТГ в плазме крови в 1,86 и 1,51 раза соответственно, по сравнению с носителями основных аллелей [2].

Интерес представляет работа J. Jacob и соавторов (2022), продемонстрировавшая влияние полиморфизма APOA5 rs662799 на уровень ТГ в плазме крови и ассоциацию с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [3].

M. Farnier и соавторы (2021) предполагают, что ТГ в сыворотке крови являются биомаркером липопротеинов, богатых ТГ, и, согласно ряду исследований, липопротеины, богатые ТГ, и их частицы, обогащенные холестерином, связаны с атерогенезом. Более того, данные генетического анализа свидетельствуют о том, что остатки липопротеинов, богатых ТГ, являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

S. Mozafari и соавторы (2022) доказали, что наличие полиморфизмов rs662799 и rs651821 ассоциировано с повышением вероятности распространённости метаболического синдрома примерно в 1,5 раза (отношение шансов (odds ratio, OR) 1,42, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,32–1,53, $p < 0,001$; $I^2 = 67,1\%$; P -гетерогенность $< 0,001$; и OR = 1,50, 95% ДИ: 1,36–1,65, $p < 0,001$) [5].

Связь полиморфизма S19W в гене APOA5 с уровнем липидов в сыворотке крови была доказана и в когорте пациентов с диабетической нефропатией 2-го типа [6]. Генетическая связь между различными метаболическими вариантами в генах APOA5 и PLIN1 при сахарном диабете 2-го типа верифи-

цирована у жителей Западной Саудовской Аравии в исследовании методом «случай-контроль» [7].

А. И. Мешков и соавторы (2022) доказали ассоциацию вариантов генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL с риском развития ишемической болезни сердца [8].

Китайские исследователи предложили номограмму, разработанную с учетом генетического варианта APOA5 rs662799 и клинических характеристик, что позволяет прогнозировать риск развития эссенциальной гипертензии у жителей Китая [9].

Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза доказана в работе В. Н. Шишковой и соавторов (2020) [10]. С. В. Михайлова и соавторы (2023) проанализировали ассоциации вариантов генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией [11]. L. Lin и соавторы (2024) изучали сложную взаимосвязь между диабетом и ишемическим инсультом с помощью анализа экспрессии генов и изучения регуляторных сетей для выявления потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней [12]. Генетические регуляторные сети аполипопротеинов и связанные с ними медицинские риски также представлены в работе индийских ученых [13]. Н. А. Широкова и соавторы (2020) доказывают роль генов аполипопротеинов APOA5 и APOH как регуляторов метаболизма липопротеинов [14].

Согласно данным литературы, подтверждается связь rs662799 с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и с ишемическим инсультом. В приведенных исследованиях не рассматривалась коморбидность, то есть не детализировались сердечно-сосудистые заболевания, явившиеся причиной ОНМК. И в литературе полностью отсутствуют данные об ассоциации rs662799 с ОНМК у населения Восточной Сибири.

В данной статье представлено изучение ассоциации rs662799 гена APOA5 с развитием ОНМК у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска, способствующими их развитию. В отличие от нашей уже опубликованной работы [15], в этой статье представлен анализ генотипов в группе больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и ОНМК в сравнении с лицами контрольной группы, распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A > G) среди пациентов с ОНМК и дислипидемией и пациентов контроль-

ной группы, распределение частот генотипов *ОНВ rs662799* ($A > G$) среди пациентов с ОНМК и нарушениями в системе гемостаза и пациентов контрольной группы.

Цель исследования — определить ассоциации полиморфных вариантов *rs662799* гена *АРОА5* с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

В основную группу нашего исследования были взяты 260 пациентов с ОНМК на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и 272 добровольца без ОНМК (контрольная группа). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011 г.). Возрастной диапазон пациентов с ОНМК составил от 32 до 69 лет [57,0 (51,0–62,0)], а в контрольной группе — от 37 до 68 лет [55,0 (51,0–62,0)]. Половозрастной состав пациентов основной группы был следующим: 157 мужчин (возраст 56,5 (51,0–62,0) года) и 103 женщины (возраст 57,0 (51,0–62,0) года). Половозрастной состав группы контроля был сопоставим: 170 мужчин (возраст 55,0 (51,0–62,0) года) и 102 женщины (возраст 55,0 (51,0–62,0) года).

Пациенты с ОНМК были госпитализированы в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Всем пациентам с ОНМК было проведено следующее обследование: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Распределение ОНМК по видам инсульта в основной группе было следующим: у 199 больных (123 мужчины и 76 женщин) был верифицирован ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в результате клинико-инструментальных исследований подтвержден смешанный тип ОНМК. Девятнадцать пациентов из 260 (13 мужчин и 6 женщин) были госпитализированы с повторным ОНМК. При проведении клинико-инструментального исследования не была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) в когорте обследованных лиц основ-

ной группы. Преобладающей сердечно-сосудистой патологией, провоцирующей ОНМК, была гипертоническая болезнь (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе фибрилляция предсердий (ФП), диагностирована у 31 обследуемого с ОНМК (20 мужчин и 11 женщин). При обследовании в основной группе пациентов были выявлены следующие факторы риска: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз брахиоцефальных артерий (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), у 28 обследуемых (19 мужчин и 9 женщин) подтверждены данные о наличии ОНМК в семьях этих больных.

Группа контроля получена в рамках договора с НИИ терапии Новосибирска и представляет собой популяционную выборку жителей Новосибирска, обследованных в ходе проведения международного проекта НАРИЕЕ и скрининга молодого населения Новосибирска, выполненного в 2013–2017 годах. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, масса тела, окружность талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос для выявления стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля артериальная гипертензия имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе встречались в незначительном проценте случаев, который имеет место в общей популяции, в соответствующих половозрастных группах (ФП, гиперлипидемия и т. п.).

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в НИИ терапии Новосибирска — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска. Проект НАРИЕЕ, основной скрининг, проводился в 2003–2005 годах, тогда же и забиралась кровь. Скрининг молодого населения Новосибирска выполнен в 2013–2017 годах, в это время и забиралась кровь. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. *ОНВ rs662799* тестировали с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР) в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе StepOnePlus в реальном времени.

Результаты молекулярно-генетического анализа получены для 254 пациентов основной группы и 272 пациентов контрольной группы.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ SPSS 23.

Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей проводилось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Точный критерий Фишера применялся для анализа четырехпольных таблиц. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов (ОШ) с 95-процентным доверительным интервалом (95 % ДИ). Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов rs662799 гена APOA5 в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно равновесию Харди–Вайнберга проверяли с помощью онлайн-калькулятора: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

Результаты

Результаты анализа частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A > G) гена APOA5 среди больных с ОНМК и пациентов без ОНМК указаны в таблице 1. Не выявлено преобладания редкого генотипа GG в когорте больных с ОНМК по сравнению с пациентами без ОНМК. Интересным фактом является то, что среди пациентов с ОНМК подтверждено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контролем. Гетерозиготный генотип AG и аллель G значимо чаще встречался среди пациентов с ОНМК, чем среди здоровых пациентов (табл. 1).

При исследовании особенностей распределения по полу были получены следующие данные. Среди мужчин с ОНМК значимо реже верифицирован распространенный генотип AA (59,9%) по сравнению с когортой мужчин группы контроля (82,9%; $p < 0,001$; ОШ 3,26 (95 % ДИ 1,95–5,46)). Гетерозиготный генотип AG значимо преобладал в когорте мужчин с ОНМК (33,6%) в сравнении с группой мужчин без ОНМК (17,1%; $p = 0,001$). Редкий генотип GG был верифицирован у 6,6% мужчин

Таблица 1

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА RS662799 (A > G) В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И БЕЗ НЕГО

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n = 254)			Контроль (n = 272)			p-значение
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	
Генотипы							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	$p < 0,001$
AG	85	33,5	5,80	44	16,2	4,38	$p < 0,001$
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	$p = 0,001$
Аллели							
Аллель A	399	78,5	3,57	498	91,5	2,34	$p < 0,001$
Аллель G	109	21,5	3,57	46	8,5	2,34	
ОШ A/G (95 % ДИ)	2,96 (2,01–4,27)						
Суммарные генотипы							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	$p < 0,001$
AG + GG	97	38,2	5,97	45	16,5	4,42	
ОШ (95 % ДИ)	3,11 (2,07–4,69)						
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	$p = 0,001$
AA + AG	242	95,3	2,61	271	99,6	0,72	
ОШ (95 % ДИ)	13,44 (1,73–104,12)						

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p* — уровень значимости при применении точного критерия Фишера; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

с ОНМК, среди когорты мужчин без ОНМК данный генотип не был выявлен ни у одного пациента ($p = 0,001$) (рис. 1).

В когорте женщин с ОНМК значимо чаще встречался генотип AG (33,3%) по сравнению с контролем (14,7%; $p = 0,002$). Генотип AA, наоборот, чаще встречался у женщин в контрольной группе (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; $p = 0,001$; ОШ 2,93 (95% ДИ 1,49–5,75)). Не обнаружено статистически значимых различий по частоте генотипа GG при сравнении основной и контрольной групп. Так, в когорте женщин с ОНМК генотип GG ОНВ rs662799 (A > G) верифицирован у 2,0%

пациентов, в подгруппе здоровых женщин — у 1,0% ($p = 0,56$) (рис. 2).

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей rs662799 (A > G) гена APOA5 среди пациентов с гипертонической болезнью, поступивших в неврологическое отделение с ОНМК, и среди пациентов контрольной группы без гипертонической болезни и ОНМК (рис. 3). Верификация генотипа AA в когорте больных с гипертонической болезнью, перенесших ОНМК, достигла 62,1%, в группе контроля — 78,9% ($p = 0,003$; ОШ 2,28 (95% ДИ 2,13–5,98)). Гетерозиготный генотип AG был установлен у 33,7% пациентов с гипертони-

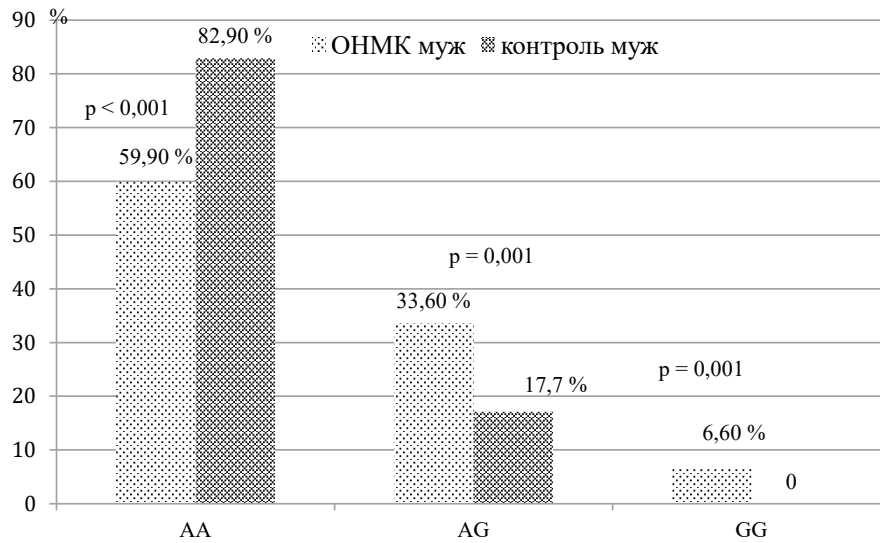


Рисунок 1. Частоты генотипов rs662799 у мужчин с острым нарушением мозгового кровообращения и в контрольной группе

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

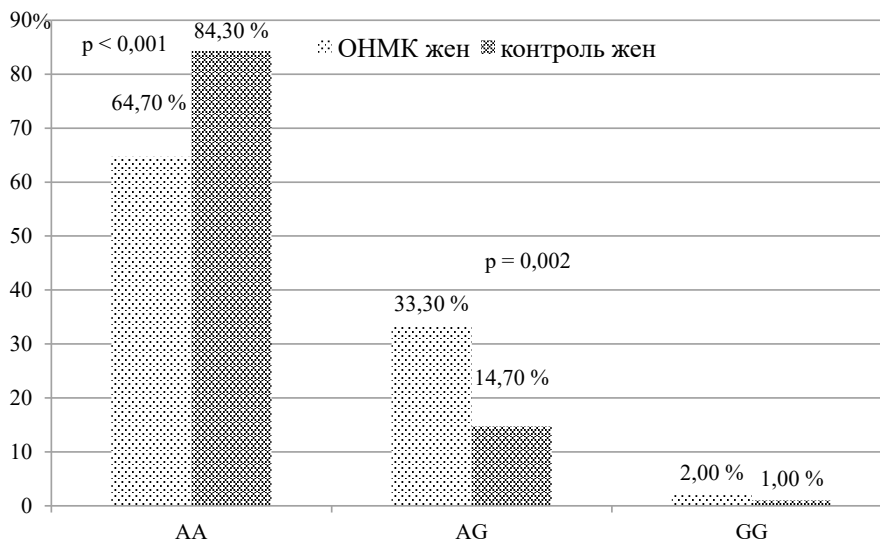


Рисунок 2. Частоты генотипов rs662799 у женщин с острым нарушением мозгового кровообращения и в контрольной группе

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ческой болезнью, осложненной ОНМК, и у 21,1% обследованных из группы контроля ($p = 0,022$). Генотип GG в когорте пациентов с гипертонической болезнью, осложненной ОНМК, зарегистрирован с частотой 4,1%, в группе контроля не было выявлено ни одного случая ($p = 0,045$) (рис. 3).

Выявлено значимое преобладание частоты редкого аллеля G в когорте больных с нарушениями

сердечного ритма и ОНМК по сравнению с когортой пациентов без ОНМК ($p = 0,037$; ОШ 2,16 (95% ДИ 1,03–4,54)) (рис. 4).

В когорте больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, перенесших ОНМК, генотип AA ОНВ rs662799 (A > G) зарегистрирован в 68,8%, генотип AG — в 28,7%, генотип GG — в 0,4% (рис. 5). В когорте больных с атеросклерозом брахиоцефаль-

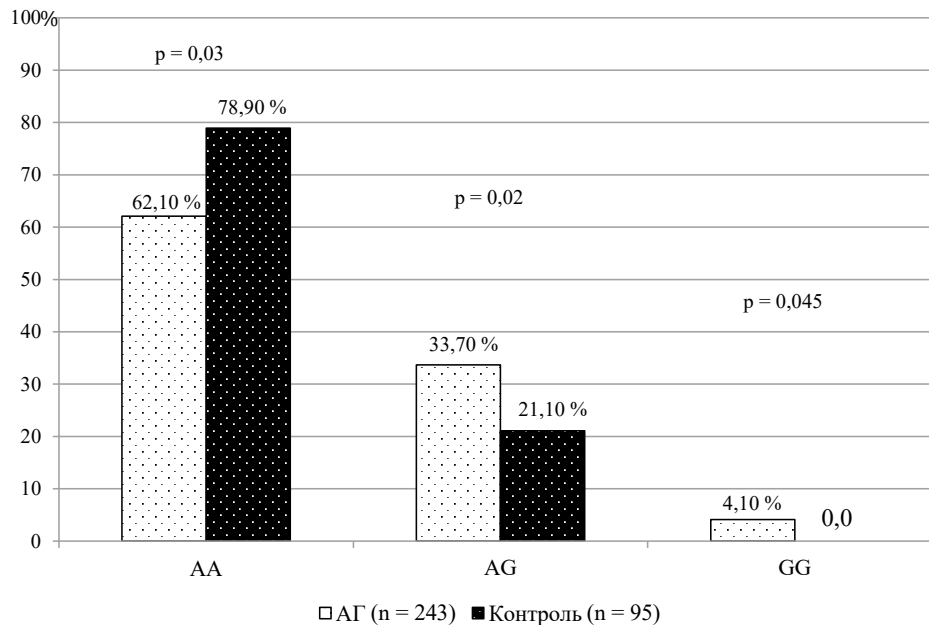


Рисунок 3. Распределение генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и пациентов контрольной группы без артериальной гипертензии и инсульта

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия.

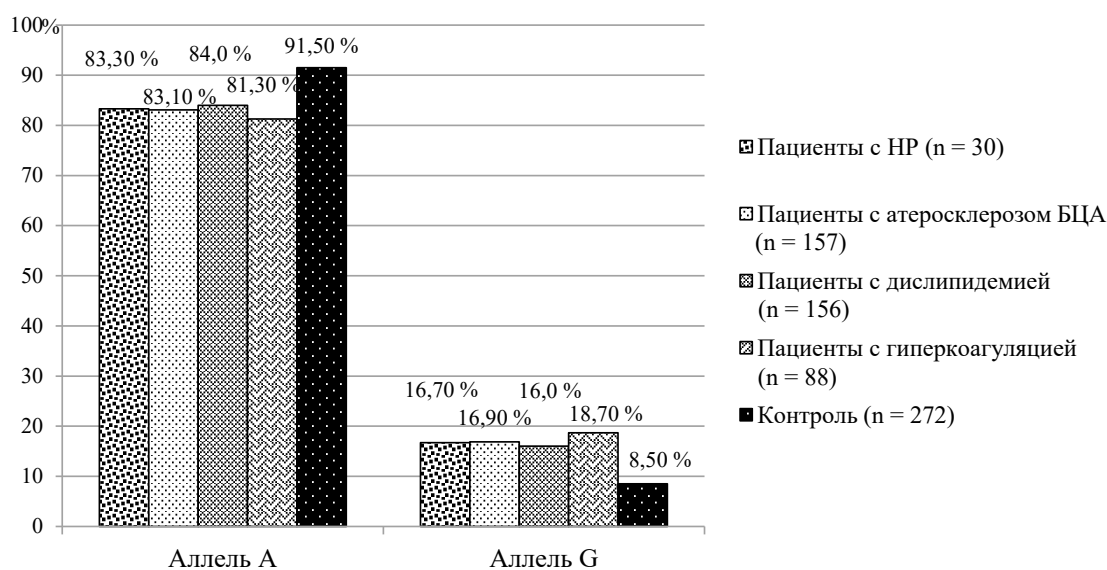


Рисунок 4. Распределение частот аллелей однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; НРС — нарушения ритма сердца; БЦА — брахиоцефальные артерии.

ных артерий и ОНМК установлена большая частота генотипа AG ($p < 0,001$) и снижение частоты генотипа AA ($p < 0,001$; ОШ 2,29 (95% ДИ 1,44–3,65)) при сравнении с группой пациентов без ОНМК (рис. 5).

В когорте больных с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотип AA ОНВ rs662799 (A > G) встречался в 70,5%, генотип AG — в 26,9%, генотип GG — в 2,6% (рис. 6). В когорте больных с дислипидемией и ОНМК верифицированы преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,002$; ОШ 2,11 (95% ДИ 1,32–3,38))

по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, получено не было ($p = 0,05$) (рис. 6).

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, были получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG — 33,0%, частота генотипа GG — 2,3%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены на рисунке 7.

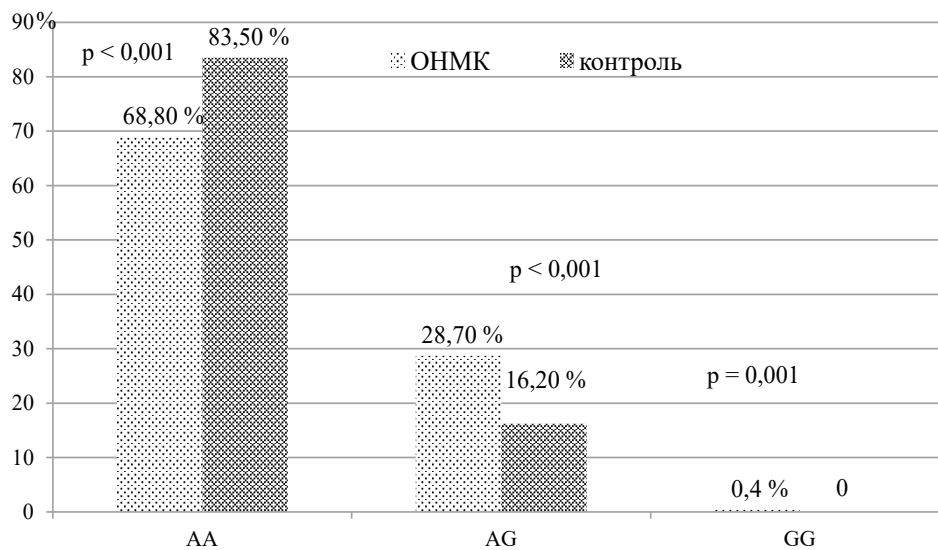


Рисунок 5. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и атеросклерозом брахиоцефальных артерий и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

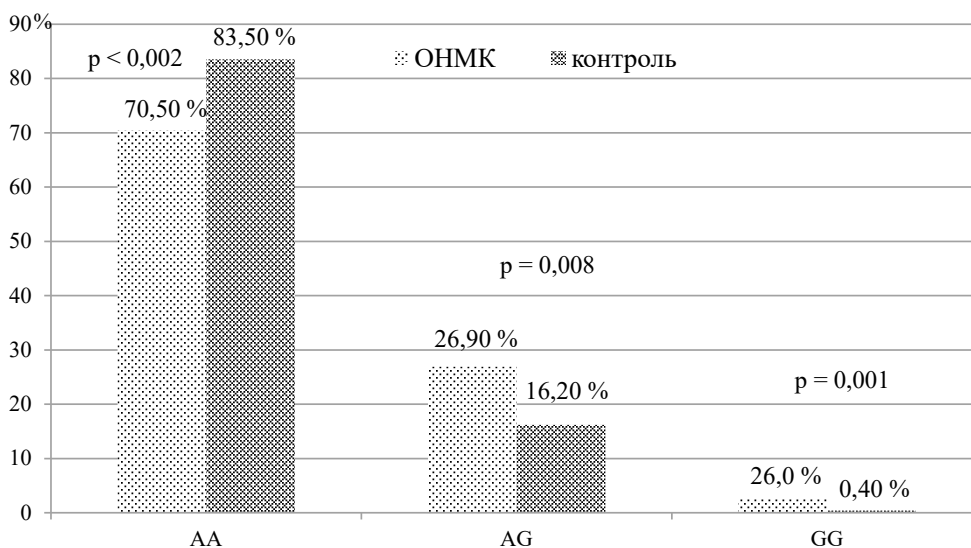


Рисунок 6. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и дислипидемией и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

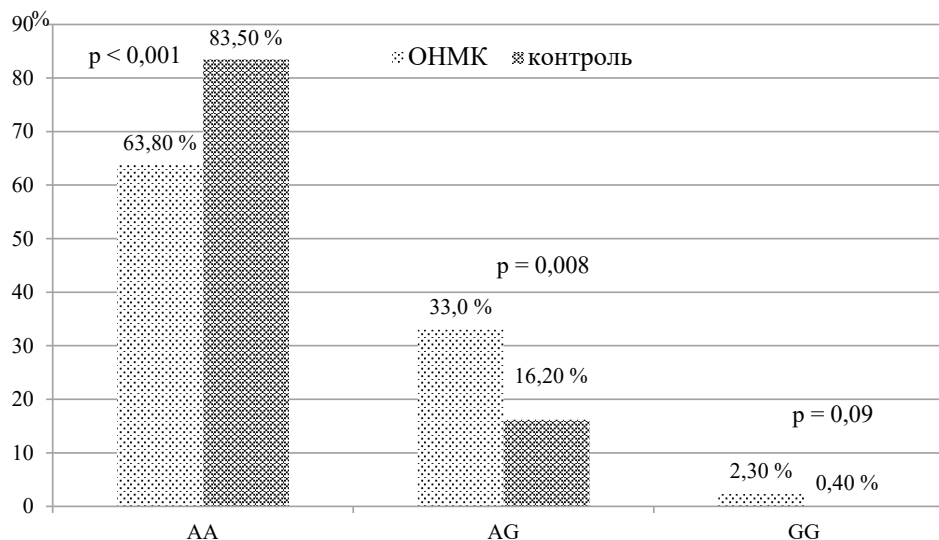


Рисунок 7. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и нарушениями в системе гемостаза и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p < 0,001$; ОШ 2,74 (95% ДИ: 1,59–4,72)) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий получено не было ($p = 0,09$) (рис. 7).

Обсуждение

Результаты нашего исследования доказали ассоциации ОНВ rs662799 (A > G) с развитием ОНМК в обследованных когортах пациентов. Генотип AG и аллель G показали значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистически значимых различий в отношении встречаемости генотипа AG в других подгруппах, вероятно, связано с его низкой частотой.

Полученные значимые ассоциации между носительством гетерозиготного генотипа AG и ОНМК дают основание предположить его роль в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

Ген APOA5 расположен на 11-й хромосоме в локусе 11q23. Этот ген кодирует белок, принадлежащий семейству аполипопротеинов. APOA5 в основном влияет на уровень ТГ в плазме крови, действуя как активатор липопротеинлипазы, которая, в свою очередь, расщепляет ТГ самых больших по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Согласно данным литературы и нашим данным, ОНВ rs662799 через влияние на уровень ТГ в плазме крови является важным фактором риска целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ОНМК.

Можно предположить, что носительство генотипа AG и аллеля G rs662799 (A > G) в подгруппах пациентов с факторами риска свидетельствует о снижении уровня аполипопротеина A5, снижении активности липопротеинлипазы, что способствует увеличению уровня липопротеинов низкой плотности и ТГ, развитию атеросклеротического процесса и ОНМК.

Заключение

В статье представлены результаты исследования генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Данный генетический полиморфизм гена APOA5 участвует в липидном обмене, в частности, в переносе холестерина. Нарушения в этих процессах приводят к целому ряду сердечно-сосудистых заболеваний.

Мы доказали, что носительство генотипа AG и аллеля G ОНВ rs662799 (A > G) повышает риск развития ОНМК у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, наджелудочковые тахикардии, атеросклероз брахиоцефальных артерий и нарушение липидного обмена.

Исследование генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с ОНМК в различных популяциях является обоснованным и необходимым, так как каждая популяция имеет свои

генетические особенности. Поэтому исследование генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с ОНМК, воспроизведенное в российской популяции, является своевременным и целесообразным. Целенаправленные исследования в этой области позволят приблизиться к персонализированному подходу в первичной профилактике этих заболеваний.

Следует отметить, что молекулярно-генетическое исследование rs662799 гена APOA5 у пациентов с ОНМК, войдя в клиническую практику, позволит оптимизировать управление рисками и даст возможность индивидуализировать профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с ОНМК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Широкова Н. С., Шахтштейдер Е. В. Полиморфизм гена APOA5 у пациентов с первичной гиперлипидемией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):38–44. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-38-44>
2. Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shirokova NS, Shakhshneider EV. Polymorphism of the APOA5 gene in patients with primary hyperlipidemia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-38-44>
3. Park S, Kang S. Alcohol, carbohydrate, and calcium intakes and smoking interactions with APOA5 rs662799 and rs2266788 were associated with elevated plasma triglyceride concentrations in a cross-sectional study of Korean adults. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1318–1329.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.01.009>
4. Jacob J, Boczkowska S, Zaluska W, Buraczynska M. Apolipoprotein A5 gene polymorphism (rs662799) and cardiovascular disease in end-stage kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02925-1>
5. Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: an update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(2):132–139. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.11.006>
6. Mozafari S, Ashoori M, Emami Meybodi SM, Solhi R, Mirjalil SR, Firoozabadi AD, et al. Association between APOA5 polymorphisms and susceptibility to metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Genomics*. 2024;25(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10493-x>
7. Mirabedini S, Musavi H, Makhloogh A, Hashemi-Sooteh MB, Zargari M. Association of S19W polymorphism in APOA5 gene and serum lipid levels in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2023;44(3):243–249. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0056>
8. Bakhshab S, Alsulami T, Gusti AMT, Harakeh S, Al-Raddadi R, Alwazani WA, et al. Genetic association between different metabolic variants in APOA5 and PLIN1 in type 2 diabetes mellitus among the Western Saudi population: case-control study. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1246. <https://doi.org/10.3390/genes13071246>
9. Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Smetnev S. A., Limonova A. S. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5232>
10. Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, Sotnikova EA, Smetnev SA, Limonova AS, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5232>
11. Abulaiti D, Abudureyimu S, Li H, Cao Y, Gao Y. Nomogram developed with APOA5 genetic variant rs662799 and clinical characteristics predicting risk of essential hypertension in a Chinese population. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2024;14(1):118–128. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-289>
12. Шишкова В. Н., Адашева Т. В., Стаховская Л. В., Ременик А. Ю., Валяева В. В. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324>
13. Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaia LV, Remennik AI, Valiaeva VV. The role of molecular genetic factors in the development of the first episode and recurrent noncardioembolic ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324>
14. Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Широкова Н. С., Орлов П. С., Бейрқдар А., Шахтштейдер Е. В. Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией. *Атеросклероз*. 2023;19(1):6–18. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18>
15. Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shirokova NS, Orlov PS, Bairqdar A, Shachtsheider EV. Analysis of association of apolipoprotein genes APOA2, APOA5 and APOH variants with hyperlipidemia. *Atherosclerоз*. 2023;19(1):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18>
16. Lin L, Zhang Y, Zeng F, Zhu C, Guo C, Huang H, et al. In-depth investigation of the complex pathophysiological mechanisms between diabetes and ischemic stroke through gene expression and regulatory network analysis. *Brain Res*. 2024;1845:149276. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149276>
17. Basavaraju P, Balasubramani R, Kathiresan DS, Devaraj I, Babu K, Alagarsamy V, et al. Genetic regulatory networks of apolipoproteins and associated medical risks. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:788852. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.788852>
18. Широкова Н. С., Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Шахтштейдер Е. В. Гены аполипопротеинов APOA5 и APOH как регуляторы метаболизма липопротеинов. *Атеросклероз*. 2020;16(3):53–60. <https://doi.org/10.15372/ATER20200307>
19. Shirokova NS, Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shachtsheider EV. Genes of APOA5 and APOH apolipoproteins as regulators of lipoprotein metabolism. *Atherosclerоз*. 2020;16(3):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER20200307>
20. Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Прокopenko С. В., Марьина Н. М. Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения. *CardioСоматика*. 2021;12(4):206–213. <https://doi.org/10.17816/2217185.2021.4.201262>
21. Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SY, Prokopenko SV, Maryina NM. Genotypic risk stratification of acute cerebrovascular accident. *CardioSomatics*. 2021;12(4):206–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2217185.2>

Вклад авторов

Д. А. Никулин — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. А. Чернова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; С. Ю. Никулина — концепция исследования, разработка дизайна исследова-

дования, написание текста рукописи, редактирование текста, утверждение текста рукописи; В. Н. Максимов — сопровождение программного обеспечения, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

D. A. Nikulin — data collection, data analysis, statistical data processing; A. A. Chernova — data collection, data analysis, statistical data processing; S. Yu. Nikulina — concept, design development, manuscript writing, manuscript editing, manuscript approval; V. N. Maksimov — software comparison, data analysis, critical review, scientific editing, scientific supervision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Никулин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель отдела науки и инноваций ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, ORCID: 0000-0003-2977-1792; e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.

Author information

Dmitriy A. Nikulin, MD, PhD, Assistant, Department for Clinical Rehabilitation, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head, Department of Research and Innovations, Federal Siberian Research Clinical Center, ORCID: 0000-0003-2977-1792, e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Molecular and Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.1-037



Предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

А. Т. Хайруллин¹, М. А. Кутлубаев²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Контактная информация:

Хайруллин Амир Тимурович,
ГБУЗ «Республиканская клиническая
больница им. Г. Г. Куватова»,
ул. Достоевского, д. 132, Уфа,
Россия, 450005.
e-mail: khayrullin_amir@list.ru

Статья поступила в редакцию
02.09.25 и принята в печать 26.11.25.

Резюме

Цель исследования — проанализировать клиничко-демографические и лабораторно-инструментальные предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния (ВМК) через 90 суток из числа параметров, доступных в течение первого часа после поступления пациента в стационар. **Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни всех пациентов с первичными ВМК, поступивших в первичное сосудистое отделение Дюртюлинской центральной районной больницы Республики Башкортостан с 2015 по 2021 год. Регистрировались клиничко-демографические данные и результаты стандартных лабораторно-инструментальных обследований, а также функциональные исходы через 90 суток по модифицированной шкале Рэнкина (mRs). **Результаты.** Были проанализированы данные 120 пациентов. Значимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода (mRs 3 балла и более) первичного ВМК через 90 дней оказались: более высокий уровень натрия ($p = 0,014$) в крови, тяжесть инсульта по шкале NIHSS ($p = 0,0001$) и большая длительность интервала QT ($p = 0,05$). **Заключение.** Таким образом, ранними предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК через 90 суток, наряду с исходной тяжестью неврологического дефицита, были уровень электролитов в крови, а также признаки нарушения реполяризации миокарда. Полученные данные позволят выделить на этапе поступления в стационар группу риска по развитию неблагоприятного функционального исхода, а также оптимизировать ведение пациентов с первичными ВМК за счет ранней коррекции выявленных факторов.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, инсульт, предикторы, исход

Для цитирования: Хайруллин А. Т., Кутлубаев М. А. Предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):439–445. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2568>. EDN: QTNDEM

Predictors of the functional outcome of primary intracerebral hemorrhage

A. T. Khayrullin¹, M. A. Kutlubaev²

¹ Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Amir T. Khayrullin,
Republican Clinical Hospital
named after G. G. Kuvatov,
132 Dostoevsky str., Ufa, 450005 Russia.
E-mail: khayrullin_amir@list.ru

Received 2 September 2025;
accepted 26 November 2025.

Abstract

Objective. The aim of the study was to identify clinical, demographic, laboratory and instrumental predictors of the functional outcome of primary intracerebral hemorrhage (ICH) after 90 days among the parameters available within the first hour after the patient's admission to the hospital. **Design and methods.** A retrospective analysis of the medical records of all patients with primary ICH admitted to the primary vascular department of the Dyurtyulinskaya Central District Hospital of the Republic of Bashkortostan from 2015 to 2021 was performed. Clinical, demographic data and the results of standard laboratory and instrumental examinations were recorded, as well as functional outcomes after 90 days according to the modified Rankin scale (mRs). **Results.** Data from 120 patients were analyzed. The following predictors of unfavorable functional outcome (mRs 3 points or more) of primary ICH after 90 days were identified: high blood sodium level ($p = 0,014$), stroke severity according to the NIHSS scale ($p = 0,0001$), longer QT interval duration ($p = 0,05$). **Conclusion.** Thus, early predictors of unfavorable functional outcome of primary ICH after 90 days, along with the initial severity of neurological deficit, were electrolytes level, as well as signs of myocardial repolarization disorders. These results allow for an early (at admission to the hospital) identification of the risk group for the unfavorable functional outcome, as well as for the optimal management of patients with primary ICH due to early correction of the identified factors.

Key words: intracerebral hemorrhage, stroke, predictors, outcome

For citation: Khayrullin AT, Kutlubaev MA. Predictors of the functional outcome of primary intracerebral hemorrhage. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):439–445. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2568>. EDN: QTNDEM

Введение

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (ВМК) составляет около 15 % от всех инсультов [1, 2]. Самая частая форма ВМК — первичные, они встречаются в 80 % случаев. Причиной их развития является неконтролируемая, длительно существующая артериальная гипертензия, которая приводит к ремоделированию мелких церебральных сосудов, повышающему вероятность их разрыва. Вторичные ВМК встречаются реже (около 20 %) и связаны с аномалиями развития церебральных сосудов, коагулопатиями, различными васкулопатиями, действием токсических веществ [3].

Несмотря на активное внедрение хирургических вмешательств, лечение пациентов с нетравматическими ВМК в настоящее время разработано недостаточно [4]. Один из подходов, который позволяет определить новые мишени для терапевтического воздействия при ВМК, — анализ факторов, обуславливающих неблагоприятный прогноз заболевания. Выявление прогностических факторов также позволяет разработать инструменты для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного функционального исхода для оптимизации подходов к их лечению и реабилитации [5].

В настоящее время предложен ряд моделей для прогнозирования исходов нетравматических ВМК, которые включают в себя различные клинико-лабораторные и инструментальные показатели. Сложность их внедрения в повседневную практику связана с тем, что их использование требует проведения дополнительных исследований, которые, как правило, не входят в стандарт обследования пациента, утвержденный Министерством здравоохранения РФ [6]. В связи с этим актуален поиск предикторов функциональных исходов ВМК из числа данных, доступных при поступлении пациента в стационар. Речь идет о клинико-демографических данных, а также результатах лабораторных исследований (базовые показатели клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы), а также электрокардиографии (ЭКГ) и компьютерной томографии (КТ) головного мозга без контрастного усиления, которые проводятся в течение первого часа пребывания пациента в стационаре [6].

Цель исследования — проанализировать клинико-демографические и лабораторно-инструментальные предикторы функционального исхода первичного ВМК через 90 суток из числа параметров, доступных в течение первого часа после поступления пациента в специализированный стационар.

Материалы и методы

Были проанализированы данные всех пациентов с первичными ВМК, поступивших в первичное сосудистое отделение Дюртиюлинской центральной районной больницы Республики Башкортостан с 2015 по 2021 год. Все пациенты прошли обследование в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [5].

Регистрировались социально-демографические (возраст пациента, пол, социальный и семейный статус); клинические данные на момент поступления (степень инвалидизации пациента по модифицированной шкале Рэнкина (mRs), тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS)); результаты клинического (число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, системный иммуновоспалительный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, соотношение среднего объема тромбоцитов и их количества [7]), биохимического (общий белок, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, уровень калия и натрия

в крови) и коагулологического (протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение) исследований крови; результаты ЭКГ (частоты сердечных сокращений, амплитуды и длительности зубца Р, интервала PQ, длительности QRS, амплитуды зубца R, интервала QT, QTc, интервала ST, длительности зубца T, интервала R-R, интервала T-P), производился расчет скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Базетта, при ЧСС < 60 и > 100 в 1 мин — по формуле Саги (Framingham) [8]. Для определения точности интервала QT использовали формулу Базетта:

$$QTc = \frac{QT(\text{мсек})}{\sqrt{R-R}(\text{сек})}$$

По компьютерной томографии (КТ) головного мозга оценивали объем гематомы, признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике: КТ-симптом «островка», наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, хронических гиподенсных очагов в передних и задних отделах, корковой и центральной атрофий, старых очагов нарушения мозгового кровообращения), проведенных на момент поступления в стационар. Регистрировалась фармакотерапия, получаемая пациентом до ВМК, оценивалось возможное влияние препаратов на интервал QT [9].

Функциональные исходы оценивались через 90 дней после ВМК по mRs. Показатель 0–2 балла рассматривался как благоприятный исход, а 3 балла и более — как неблагоприятный исход.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Для анализа использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me (Q1–Q3). Сравнительный анализ счетных показателей проводили с помощью критерия Манна–Уитни, категориальных показателей — с помощью критерия соответствия Пирсона (χ^2), при этом различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Независимые предикторы неблагоприятного функционального исхода у пациентов с первичным ВМК определяли с помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа. На первом этапе был проведен анализ с включением всех потенциально значимых предикторов. Для построения финальной прогностической модели были отобраны только переменные, показавшие в предыдущей модели статистическую значимость ($p < 0,05$). Для оценки дискриминационной способности логистической регрессионной модели был проведен ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Качество модели считали удовлетворительным при AUC > 0,7, хорошим при AUC > 0,8 и отличным при AUC > 0,9.

Результаты

Были проанализированы данные 120 пациентов, мужчин — 62 (52%), женщин — 58 (48%). Медиана возраста пациентов составила 66 (57–76) лет. Медиана тяжести инсульта по шкале NIHSS — 15 (8–22) баллов, по шкале mRs — 5 (4–5) баллов. Летальный исход в течение 90 суток зарегистрирован у 11 пациентов. Неблагоприятный функциональный исход отмечен у 37 (28%) пациентов.

Сравнительный анализ показал, что пациенты с неблагоприятным функциональным исходом через 90 дней были старше (77 (70–82) и 64 (56–75) лет, $p = 0,0001$), у них был более выраженный неврологический дефицит по NIHSS (23,5 (14,75–32) и 12 (7,5–21,5) балла, $p = 0,005$) и более выраженные функциональные ограничения по mRS (5 (4–5) и 4 (3–4) балла, $p = 0,001$) при поступлении, чем у пациентов с благоприятным функциональным исходом. Анализ лабораторных данных выявил, что у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом был значимо выше уровень натрия (140,7 (140–144) и 139,45 (138–142) ммоль/л, $p = 0,009$) в крови при поступлении. Данный показатель не был связан с изначальной тяжестью инсульта ($r = 0,06$; $p = 0,46$).

По данным ЭКГ, у всех пациентов отмечалось удлинение интервала QT примерно в 2 раза (нормальные значения 0,32–0,45 сек). У пациентов с не-

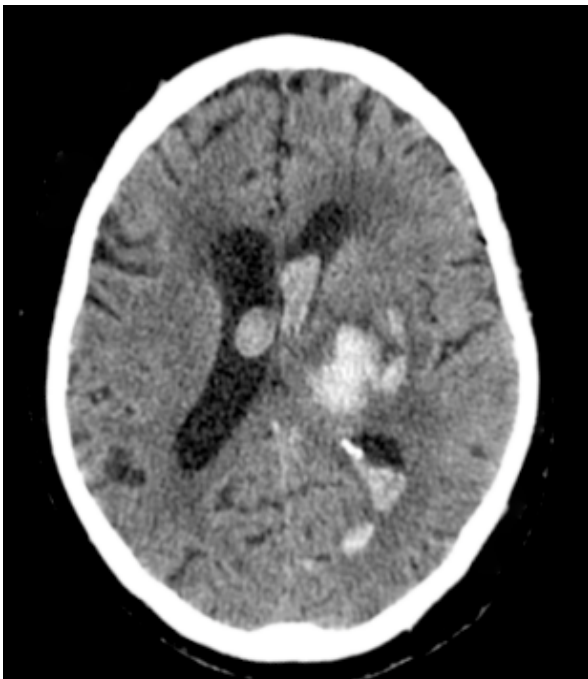


Рисунок 1. Компьютерная томография (КТ). КТ-симптом «островка» у пациента с первичным внутримозговым кровоизлиянием с распространением на желудочковую систему

благоприятным функциональным исходом он был значимо длиннее, чем в группе с благоприятным исходом (0,8 (0,8–0,8) и 0,74 (0,8–0,8) сек, $p = 0,044$). Анализ фармакотерапии, принимаемой пациентами, не выявил препаратов, которые могли бы удлинить интервал QT, что косвенно подтверждает нейрогенную природу названных изменений.

Из числа показателей КТ головного мозга у пациентов с неблагоприятными функциональными исходами был больше объем гематомы (16,1 (7–26,6) и 6,3 (3,8–10,3) мл, $p = 0,003$), чаще встречались признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике (у 22 (19%) и 8 (50%) человек, $p = 0,024$), в частности КТ-симптом «островка» (у 18 (15%) и 7 (44%) пациентов, $p = 0,022$) (рис. 1). КТ-симптом «островка» представлен 3 и более мелкими гематомами, не связанными с основной гематомой, или 4 и более мелкими гематомами, некоторые из которых или все связаны с основной гематомой. В связи с небольшим числом признаков увеличения гематомы в динамике, все они были объединены в одну группу. Частота всех признаков высокого риска увеличения гематомы вместе с симптомом «островка» была значимо выше в группе с неблагоприятными исходами, чем в группе с благоприятными исходами.

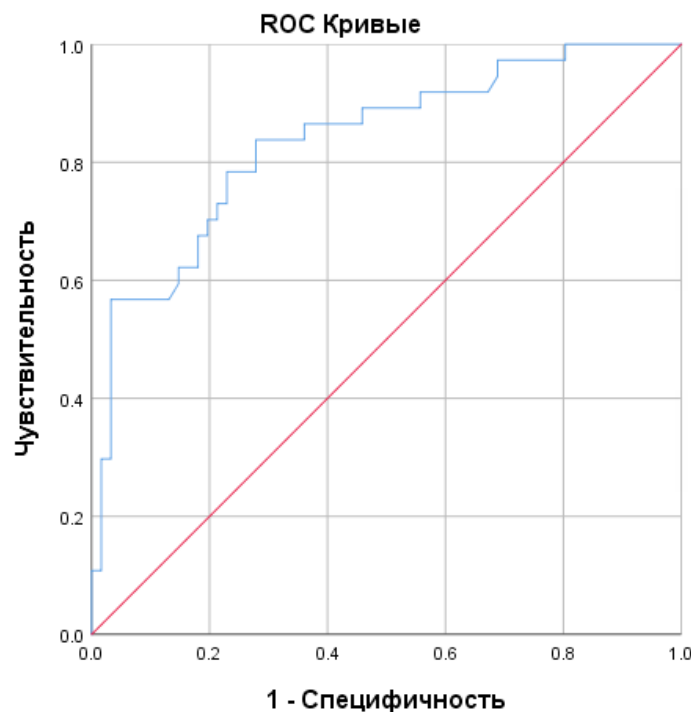
Для выявления независимых предикторов функционального исхода первичного ВМК через 90 дней был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ. В анализ были включены такие показатели, как возраст, тяжесть инсульта по NIHSS, КТ-признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике, объем гематомы, уровень натрия в крови и длительность интервала QT. В тех случаях, когда два показателя коррелировали между собой, выбирался только один (например, показатели по NIHSS и mRs). Значимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК через 90 дней оказались: тяжесть инсульта по шкале NIHSS при поступлении, уровень натрия в крови и длительность интервала QT. Данная модель объясняла 42% неблагоприятных функциональных исходов первичных ВМК. ROC-анализ показал хорошую дискриминационную способность данной логистической регрессионной модели. Показатель AUC составил 0,848.

На следующем этапе был проведен логистический регрессионный анализ с включением только статистически значимых предикторов, выявленных в первоначальном анализе (таблица). Данная модель объясняла также 42% неблагоприятных функциональных исходов. Показатель AUC по данным ROC-анализа был сопоставим с первой моделью и составил 0,836 (рис. 2).

**ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА)**

Переменная	Коэффициент бета (B)	Exp (B)	95 %-ный доверительный интервал Exp (B)		Стандартная ошибка	р-значение
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,188	1,207	1,109	1,314	0,043	0,0001
Уровень натрия в крови	0,187	1,206	1,036	1,404	0,078	0,016
Интервал QT	-6,237	0,002	0,0001	1,166	3,261	0,050
Константа	-24,584	0,0001			11,167	0,028

Примечание: NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2. ROC-кривая по результатам логистической регрессионной модели

Обсуждение

Анализ показателей, доступных в течение первого часа после поступления пациента с ВМК в стационар, выявил ряд независимых предикторов неблагоприятного функционального исхода. Если исходный уровень тяжести неврологического дефицита является ожидаемым предиктором исхода ВМК, то уровень электролитов и параметры интервала QT заслуживают отдельного внимания.

Механизмы влияния уровня электролитов на исходы ВМК в настоящее время активно изучаются. Наиболее частой формой электролитных наруше-

ний является снижение уровня натрия, которое может быть связано с синдромом неадекватной выработки антидиуретического гормона [10]. Однако в данном исследовании предиктором неблагоприятного функционального исхода ВМК был более высокий уровень натрия в крови. Примечательно, что показатели уровня натрия были в пределах нормальных значений, то есть относительная гипернатриемия не могла оказать непосредственного негативного влияния на состояние пациента, но была маркером неблагоприятного прогноза. Повышение уровня натрия в крови может быть связано

с повреждением гипоталамо-гипофизарной области или декомпенсированной соматической коморбидностью. Примечательно, что повышение уровня натрия в крови может оказывать негативное влияние на сердечную деятельность, включая удлинение интервала QT [11, 12].

Основная цель проведения ЭКГ при поступлении пациента с ВМК в стационар — исключение инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, однако более детальный анализ ЭКГ может дать ценную прогностическую информацию [8]. В частности, удлинение интервала QT часто регистрируется при проведении ЭКГ пациентам с инсультами [13]. Данные изменения могут отражать выраженность вегетативных нарушений, связанных с ВМК. Удлинение интервала QT повышает риск развития нарушений ритма сердца, вплоть до фибрилляции желудочков [14]. По мнению некоторых авторов, удлинение интервала QT может указывать на наличие предшествующей ишемической болезни сердца (ИБС) [15]. В данном исследовании интервал QT был удлинен в обеих группах, что, вероятно, указывает на высокую распространенность вегетативной дисфункции и предшествующей ИБС у пациентов с первичными ВМК. Большая длительность интервала QT в группе с неблагоприятным исходом, вероятно, указывает на важную роль кардиогенных факторов в формировании функциональных исходов ВМК.

Таким образом, пациенты с ВМК с тяжелым неврологическим дефицитом, более высоким уровнем электролитов и большей длительностью интервала QT при поступлении находятся в группе риска по развитию неблагоприятного функционального исхода через 90 суток. Потенциальной мишенью для улучшения исходов ВМК могут рассматриваться вегетативная дисфункция с кардиальными проявлениями и электролитные нарушения.

Учитывая относительно небольшую выборку пациентов, результаты данной работы могут рассматриваться как предварительные. Будущие работы должны валидировать разработанную модель на больших выборках, а также уточнить конкретные механизмы влияния названных нарушений на восстановление неврологического дефицита после ВМК, а также оценить потенциальную эффективность мероприятий, направленных на их коррекцию.

Финансирование/Funding

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030). / The work was carried out using funds from the Strategic Academic Leadership Program of the Bashkir State Medical University (PRIORITY-2030).

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Список литературы / References

1. McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, Al-Shahi Salman R, Parry-Jones AR. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2020;21(2):128–136. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002763>
2. Кутлубаев М. А., Хайруллин А. Т., Лакман И. А., Озерова А. И., Анант М., Рахматуллин А. Р. Прогнозирование исходов геморрагического инсульта. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2024;19(1 вып. 109):93–98.
Kutlubayev MA, Khayrullin AT, Lakman IA, Ozerova AI, Anant M, Rakhmatullin AR. Prediction of hemorrhagic stroke outcomes. *Bashkortostan Medical Journal*. 2024;19(1):93–98. (In Russ.)
3. Rossi J, Hermier M, Eker OF, Berthezene Y, Bani-Sadr A. Etiologies of spontaneous acute intracerebral hemorrhage: a pictorial review. *Clin Imaging*. 2023;95:10–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2022.12.007>
4. Святочевский П. А., Гуляев Д. А., Чистова И. Г., Щукина Т. В., Васильев Е. Ю., Александров Н. В. и др. Хирургия гипертензивных внутричерепных гематом с применением однопортального мини-доступа и видеоэндоскопической ассистенции. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(5):562–571. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-562-571>
Svyatochevsky PA, Gulyaev DA, Chistova IV, Shchukina TV, Vasiliev EY, Aleksandrov NV, et al. Surgery of hypertensive intracranial hematomas using one-portal mini-access and video endoscopic assistance. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):562–571. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-562-571>
5. Hwang DY, Kim KS, Muehlschlegel S, Wartenberg KE, Rajajee V, Alexander SA, et al. Guidelines for neuroprognostication in critically ill adults with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2024;40(2):395–414. <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01854-7>
6. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 928н (ред. от 21.02.2020). [Интернет]. [цитировано 31 июля 2025 г.]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143427/2ff7a8c72de3994f30496a0ccb1ddafdaddd518/
On approval of the Procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accidents: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 No. 928n (Revised on February 21, 2020). [Internet]. [cited 2025 Jul 31]. Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143427/2ff7a8c72de3994f30496a0ccb1ddafdaddd518/
7. Хайруллин А. Т., Кутлубаев М. А., Рахматуллин А. Р., Сафуанова Г. Ш. Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(3 вып. 2):17–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203217>
Khayrullin AT, Kutlubayev MA, Rakhmatullin AR, Safuanova GSh. Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome of hemorrhagic stroke. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2022;122(3 vyp 2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203217>
8. Хайруллин А. Т., Кутлубаев М. А., Загидуллин Н. Ш., Рахматуллин А. Р. Электрокардиографические предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. *Жур-*

нал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022;122(8 вып. 2):61–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208261>

Khayrullin AT, Kutlubaev MA, Zagidullin NS, Rakhmatullin AR. Electrocardiographic predictors of the poor outcome of hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(8 вып 2):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208261>

9. Хайруллин А. Т., Кутлубаев М. А., Рахматуллин А. Р. КТ-предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(3 вып. 2):37–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403237>

Khayrullin A. T., Kutlubaev M. A., Rakhmatullin A. R. CT predictors of unfavorable outcome of hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3 вып 2):37–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403237>

10. Hossain MF, Kharel M, Husna AU, Khan MA, Aziz SN, Taznin T. Prevalence of electrolyte imbalance in patients with acute stroke: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(8): e43149. <https://doi.org/10.7759/cureus.43149>

11. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, et al. Hyponatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):180–185. <https://doi.org/10.1385/NCC:5:3:180>

12. Faber GM, Rudy Y. Action potential and contractility changes in [Na⁺]_i overloaded cardiac myocytes: a simulation study. *Biophys J*. 2000;78(5):2392–2404. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(00\)76783-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76783-X)

13. Takeuchi S, Nagatani K, Otani N, Wada K, Mori K. Electrocardiograph abnormalities in intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2015;22(12):1959–1962. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.028>

14. Rohner MH MD, Gebhard C, Luft A, Hänsel M, Wegener S. Cardiac findings following cerebrovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(17): e034131. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.034131>

15. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(2):67–76. <https://doi.org/10.1159/000064733>

Вклад авторов

А. Т. Хайруллин — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; М. А. Кутлубаев — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи. Оба автора прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

A. T. Khayrullin — development of the general concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, justification and writing of the manuscript; M. A. Kutlubaev — development of the general concept and design of the study, justification and writing of the manuscript, drafting and initial version of the manuscript, making the final decision on the readiness of the manuscript for publication, critical assessment of the intellectual content of the manuscript. Both authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Хайруллин Амир Тимурович — врач-невролог, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова», Уфа, Россия, ORCID: 0000-0002-6702-853X, e-mail: khayrullin_amir@list.ru;

Кутлубаев Мансур Амирович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mkmed@mail.ru.

Author information

Amir T. Khayrullin, MD, Attending Neurologist, Republican Clinical Hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0002-6702-853X, e-mail: khayrullin_amir@list.ru;

Mansur A. Kutlubaev, MD, PhD, DSc in Medicine, Associate Professor, Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, ORCID: 0000-0003-1001-2024, e-mail: mkmed@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8-037:[616.12-008.331.1+616.98-06]



Предикторы развития когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

О. В. Масалкина, Н. А. Козиолова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Масалкина Ольга Владимировна,
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад.
Е. А. Вагнера» Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26,
Пермь, Россия, 614000.
E-mail: omasalkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.06.25 и принята в печать 08.11.25.

Резюме

Цель исследования — определить предикторы развития когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью (ГБ) с длительным постковидным синдромом. **Материалы и методы.** Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование. В течение 3 лет при обращении в поликлинику среди 878 больных ГБ было выявлено 205 пациентов (23,4 %) с длительным постковидным синдромом согласно критериям NICE, которые в соответствии с критериями включения и исключения были отобраны для исследования. Для определения предикторов когнитивных нарушений разделение групп было выполнено с учетом наличия у больных когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ»: в первую группу были включены 80 пациентов (39,0 %) с когнитивными нарушениями, во вторую группу — 125 больных (61,0 %) без когнитивных нарушений. **Результаты.** Выбор предикторов развития когнитивных нарушений у больных с длительным постковидным синдромом определялся путем построения ROC-кривой: для всех значений индекса массы тела (ИМТ) была получена точка отсечения 28,36 кг/м², для скорости оседания эритроцитов — > 26,0 мм/час, для показателя гемоглобина — < 126,0 г/л, для С-реактивного белка в крови — > 3,9 мг/л, для N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в крови — > 101,9 пг/мл, для ферритина — > 171,1 мкг/л, для фактора некроза опухоли альфа в крови — > 0,016 пг/мл, для каспазы-6 в крови — > 28,8 пг/мл, что позволяет рассматривать данные значения показателей как предикторные. При развитии тяжелой пневмонии, требующей госпитализации во время новой коронавирусной инфекции (НКВИ), увеличивается относительный риск формирования когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом в 2,8 раза (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,63–4,92); наличие нарушений концентрации внимания — в 8,1 раза (95 % ДИ 4,84–13,99); симптома «туман в голове» — в 2,5 раза (95 % ДИ 1,75–3,50), нарушений суточного ритма артериального давления (АД) категории «Non-dipper/Night-reaker систолическое АД (САД)» — в 1,9 раза (95 % ДИ 1,37–2,68); категории «Over-dipper САД» — в 18,8 раза (95 % ДИ 2,67–390,89); маскированной ночной артериальной гипертензии — в 5,1 раза (95 % ДИ 1,61–18,13). **Заключение.** Более тяжелые формы перенесенной НКВИ, длительный постковидный синдром, проявляющийся такими симптомами, как «туман в голове», нарушение концентрации внимания, а также аномальные модели суточного ритма АД, ожирение, нарушения феррокинетики, развитие миокардиального стресса, наличие низкоинтенсивного неспецифического воспаления и признаки апоптоза явились предикторами развития когнитивных нарушений у больных ГБ, перенесших НКВИ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, длительный постковидный синдром, предикторы когнитивных нарушений

Для цитирования: Масалкина О. В., Козиолова Н. А. Предикторы развития когнитивных нарушений у больных гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2025;31(5):446–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2546>. EDN: GAHNSY

Predictors of the development of cognitive impairment in hypertensive patients with long-term post-COVID syndrome

O. V. Masalkina, N. A. Koziolova

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

Corresponding author:

Olga V. Masalkina,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya str., Perm,
614000 Russia.
E-mail: omasalkina@mail.ru

Received 28 June 2025;
accepted 8 November 2025.

Abstract

Objective. To determine the predictors of the development of cognitive impairment in patients with hypertension (HTN) with long-term post-COVID syndrome. **Design and methods.** A single-stage screening clinical study was conducted. Over a period of 3 years, 205 patients (23,4 %) with long-term post-COVID syndrome according to the NICE criteria were recruited among eligible 878 patients with HTN. The patients were divided taking into account the presence of cognitive impairment using the SEMOGRAPH information system: the first group included 80 patients (39,0 %) with cognitive impairment, the second group included 125 patients (61,0 %) without cognitive impairment. **Results.** The predictors of the development of cognitive impairment in patients with long-term post-COVID syndrome and their cut-off points were chosen using ROC curve: for body mass index values, a cut-off point of 28,36 kg/m² was set, > 26,0 mm/h — for erythrocyte sedimentation rate, < 126,0 g/l — for hemoglobin level, > 3,9 mg/l — for C-reactive protein serum concentration, > 101,9 pg/ml — for serum N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide, > 171,1 µg/l — for ferritin, > 0,016 pg/ml — for serum tumor necrosis factor alpha, > 28,8 pg/ml — for serum caspase-6. In HTN patients with long-term post-COVID syndrome after hospitalization due to COVID-19-related pneumonia, the relative risk of cognitive impairment is increased by 2,8 times (95 % confidence interval (95 % CI) 1,63–4,92); the risk of concentration problems — by 8,1 times (95 % CI 4,84–13,99); “brain fog” symptom — by 2,5 times (95 % CI 1,75–3,50), abnormal blood pressure (BP) circadian profile “Non-dipper / Night-peaker systolic BP” — by 1,9 times (95 % CI 1,37–2,68); “Over-dipper systolic BP” — by 18,8 times (95 % CI 2,67–390,89); masked nocturnal hypertension — by 5,1 times (95 % CI 1,61–18,13). **Conclusion.** More severe forms of COVID-19, long-term post-COVID syndrome manifested by symptoms such as “brain fog”, impaired concentration, as well as abnormal patterns of circadian BP rhythm, obesity, ferrokinetic disorders, the development of myocardial stress, the presence of low-intensity non-specific inflammation, and signs of apoptosis were predictors of the development of cognitive impairment in COVID-19 survivors with HTN.

Key words: hypertension, long-term post-COVID syndrome, predictors of cognitive impairment

For citation: Masalkina OV, Koziolova NA. Predictors of the development of cognitive impairment in hypertensive patients with long-term post-COVID syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(5):446–458. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2546>. EDN: GAHNSY

Введение

Глобальное воздействие новой коронавирусной инфекции (НКВИ), отмеченное многочисленными пиками пандемии, объясняется не только ее высокими изменчивостью и вирулентностью, но и длительным сохранением более 200 клинических симптомов, что превращает ее в постоянную мультидисциплинарную проблему общественного здравоохранения [1].

Несмотря на первоначальную классификацию НКВИ как острого респираторного заболевания, современные данные указывают на то, что затяжное ее воздействие на различные системы организма может длиться далеко за пределами острой фазы. Эти постоянные проявления после НКВИ, широко известные как длительный постковидный синдром, могут развиваться во всем диапазоне тяжести НКВИ, с тенденцией к большей распространенности в легких и среднетяжелых случаях.

Частота верификации постковидного синдрома имеет широкую вариабельность от 4% до 40% [2, 3].

В настоящее время не существует единого мнения о диагностических критериях длительного постковидного синдрома. Тем не менее оно концептуализируется как многоорганный расстройство, охватывающее множество различных клинических проявлений. Наиболее распространенными, стойкими и изнурительными симптомами длительного постковидного синдрома могут быть психические расстройства без очевидной органической основы, известные как неврологические осложнения постострых последствий НКВИ [4, 5, 6].

Более трети больных с предшествующей инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, демонстрируют симптоматику поражения как центральной нервной системы, так и периферической нервной системы, о чем свидетельствует примерно в три раза более высокая частота неврологических симптомов в наблюдательных исследованиях [1], из которых к постоянным при длительном постковидном синдроме относят усталость, головную боль, снижение когнитивных функций, «мозговой туман», автономную нейропатию, нейропсихиатрические проблемы, потерю обоняния и вкуса, периферическую нейропатию.

При длительном постковидном синдроме, по данным ряда наблюдательных исследований и их метаанализов, когнитивные нарушения рассматриваются как наиболее частые проявления, их доля среди больных, перенесших НКВИ, составляет от 30,6 до 65% в зависимости от давности инфекции [7, 8]. Информация о факторах риска и предикторах развития когнитивных нарушений у больных, перенесших НКВИ, ограничена и носит дискуссионный характер [9, 10].

Известно, что у больных гипертонической болезнью (ГБ) высокое артериальное давление (АД) также способствует развитию когнитивных нарушений и деменции, причем через пути, независимые от мозгового инсульта. Современные данные показывают, что пагубное воздействие высокого АД на сознание происходит на протяжении всей жизни, увеличивая риск ранней и поздней деменции [11].

Имеются сведения о том, что частота развития когнитивных нарушений у больных, перенесших НКВИ, выше при наличии в анамнезе коморбидной патологии, в том числе неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) [12].

Таким образом, определение предикторов развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом имеет решающее значение для предотвращения и смягчения долгосрочных неврологических последствий НКВИ, улучшения качества жизни и прогноза.

Цель исследования — определить предикторы развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом 21 апреля 2020 года. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено скрининговое одномоментное клиническое исследование с ретроспективной оценкой данных больных за 3 месяца до развития, во время НКВИ и в течение трех и более месяцев длительного постковидного периода до включения больных в настоящее исследование.

В течение 3 лет при обращении в поликлинику среди 878 больных ГБ было выявлено 205 пациентов (23,4%) с длительным постковидным синдромом согласно критериям NICE [13], которые в соответствии с критериями включения и невключения были отобраны для исследования.

Критерии включения: амбулаторные пациенты с ГБ в анамнезе и впервые выявленной АГ в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции и мазка на коронавирус SARS-CoV-2, давностью более 3 месяцев с симптомами постковидного синдрома, не имеющие в анамнезе до НКВИ признаков когнитивных нарушений.

Критериями невключения в исследование явились: перенесенная НКВИ давностью менее 3 месяцев, наличие подтвержденных альтернативных диа-

гнозов, протекающих с симптомами длительного постковидного синдрома (при обращении острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, миокардит, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая посттромбоэмболическая болезнь, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт в анамнезе, клапанные пороки, другие острые воспалительные и инфекционные заболевания); тяжелые заболевания печени, требующие постоянной терапии, хроническая болезнь почек 5-й стадии, в том числе диализ, трансплантация почки в анамнезе; тяжелые заболевания крови и ревматические заболевания, требующие постоянной терапии; некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы; сахарный диабет 1-го типа; онкологические заболевания в анамнезе и активный рак; отказ от подписания информированного согласия и трудности контакта с пациентом (отсутствие связи, сложная логистика для осуществления очных визитов и т. п.).

Для выявления когнитивных нарушений мы использовали собственный метод с применением многопользовательской информационной системы «СЕМОГРАФ» как инструмента для обработки и анализа устных ответов пациентов в виде «свободной речи» на вопросы специально разработанной анкеты.

Новый метод с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ» в сравнении с золотым стандартом — краткой шкалой оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination) позволяет с высокой точностью верифицировать наличие когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом: площадь под ROC-кривой составляет 0,855, $p < 0,001$; чувствительность 85,6%, специфичность 90,1%.

Среди 205 больных ГБ с длительным постковидным синдромом у 74 (36,1%) обследуемых выявлены когнитивные нарушения с помощью шкалы MMSE, у 80 (39,0%) — с помощью информационной системы «СЕМОГРАФ».

Для определения предикторов когнитивных нарушений разделение групп было выполнено с учетом наличия у больных когнитивных нарушений с использованием информационной системы «СЕМОГРАФ»: в первую группу были включены 80 пациентов (39,0%) с когнитивными нарушениями, во вторую группу — 125 больных (61,0%) без когнитивных нарушений.

Диагноз ГБ был реклассифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2024 г.).

Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, суточное мониторирование АД.

Для оценки функции почек определялись уровень сывороточного креатинина и цистатина С, производился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPICre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и СКД-EPICys с помощью online-калькулятора, а также соотношение альбумина/белка мочи к креатинину мочи в утренней порции. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора реагентов «Цистатин С-ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Новосибирск, Россия).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с помощью ультразвукового сканера VIVID 7 (GE Healthcare, США) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ ЭхоКГ [14].

Для оценки миокардиального стресса определяли в крови N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) методом ИФА ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора реагентов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Новосибирск, Россия,).

В крови также определяли показатели феррокинетики (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом в процентах).

Для оценки апоптоза определяли концентрацию каспазы-6 методом ИФА с использованием набора реактивов SEA 552Hu компании Cloud-Clone Corp. (США-Китай) на фотометре (ридере) Stat Fax 2100 (Awareness technology, США).

Для оценки выраженности неспецифического воспаления определяли в крови фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин-6 методом ИФА с использованием набора реактивов компании АО «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Lazurite (Dunex Technologies Inc., США).

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью аппарата Card(X)plore (Meditech, Венгрия) в соответствии с клиническими рекомендациями РКО («Артериальная гипертензия у взрослых», 2024) [15]. При проведении СМАД определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД), суточный индекс (СИ) САД и ДАД, частота различных типов суточных кривых, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное

время, среднесуточное пульсовое АД (ПД САД и ПД ДАД), величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, целевой диапазон АД в зависимости от возраста и поражения органов-мишеней.

Всем пациентам определялись показатели феррокинетики. Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора «ИФА — ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия). Для определения трансферрина крови использовался биохимический анализатор BS — 200E (Mindray, Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии Randox Laboratories (Великобритания). Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывали как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах.

Оценка общего (клинического) анализа крови с лейкоцитарной формулой, а также определение скорости оседания эритроцитов осуществлялись на автоматическом гематологическом анализаторе 5DIFF Гемалайт 1295 (Dixon, Германия).

C-реактивный белок (СРБ) определялся на биохимическом анализаторе Roche Cobas 6000 (Roche, Швейцария).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, определялась медиана с нижним и верхним квартилем (Med [LQ; UQ]) или 95-процентный доверительный интервал

(95% ДИ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей применялся критерий Стьюдента, при сравнении показателей, не соответствующих закону нормального распределения, для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни, для качественных — критерий χ^2 . При сравнении двух групп статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности А. А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей (прямая с положительным значением / обратная с отрицательным значением критерия): при значении критерия $< 0,1$ — очень слабая, от 0,1 до $< 0,2$ — слабая, от 0,2 до $< 0,4$ — средняя, при значении от 0,4 до $< 0,6$ — относительно сильная, при значении от 0,6 до $< 0,8$ — сильная, 0,8–1,0 — очень сильная [16]. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. Для определения предикторов когнитивных нарушений среди показателей-кандидатов у больных ГБ с длительным постковидным синдромом использовали метод построения ROC-кривой с расчетом количественного показателя — площади под кривой (Area Under Curve, AUC) $> 0,5$ — при $p < 0,05$, его чувствительности и специфичности.

Результаты

Средняя продолжительность периода после перенесенной НКВИ составила 7,3 [3,2; 12,8] месяца.

Клинико-anamnestические показатели и характеристика течения НКВИ по группам обследуемых представлены в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДУЕМЫХ (N = 205)

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
Пол, абс., м/ж	25/55	30/95	0,327
Возраст, годы	58,3 ± 13,4	55,7 ± 11,0	0,069
Курение, абс. (%)	19 (23,8)	21 (16,8)	0,297

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
ИМТ > 30 кг/м ² , абс. (%) (ожирение)	59 (73,8)	31 (24,8)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	30,17 ± 5,84	27,79 ± 5,47	0,002
ГБ в анамнезе, абс. (%)	57 (71,3)	80 (64,0)	0,357
Длительность известной ГБ, годы	10,0 [5,0; 15,0]	10,0 [5,0; 12,0]	0,409
СД 2-го типа, абс. (%)	15 (18,8)	10 (8,0)	0,053
БА, абс. (%)	17 (21,3)	17 (13,6)	0,329
ХОБЛ, абс. (%)	22 (27,5)	21 (16,8)	0,097
Эмфизема легких, абс. (%)	3 (3,8)	3 (2,4)	0,894
Пневмофиброз, абс. (%)	12 (15,0)	8 (6,4)	0,075
ЖНР, абс. (%)	8 (10,0)	10 (8,0)	0,810
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	6 (7,5)	2 (1,6)	0,079

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЖНР — желудочковые нарушения ритма; НКВИ — новая коронавирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Больные между группами статистически значимо не отличались по структуре, составу и дозам препаратов, назначаемых в качестве постоянной терапии.

При проведении корреляционного анализа были получены прямые, средней силы взаимосвязи между баллами шкалы MMSE и индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,213$, $p = 0,002$) и прямые, относительно сильные взаимосвязи между частотой когнитивных нарушений и ИМТ > 30 кг/м² ($k = 0,434$, $p < 0,001$).

Путем построения ROC-кривой для всех значений ИМТ была получена точка отсечения 28,36 кг/м², что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 64,9% и специфичностью 59,3% (AUC = 0,624, $p = 0,002$) (рис. 1).

Наличие ИМТ > 28,36 кг/м² у больных ГБ с длительным постковидным синдромом увеличивало ОШ развития когнитивных нарушений в 8,5 раза (95% ДИ 4,28–17,11), ОР — в 3 раза (95% ДИ 1,15–4,04).

Характеристика течения НКВИ по группам обследуемых по данным ретроспективной оценки представлена в таблице 2.

При проведении корреляционного анализа были получены прямые средней степени выраженности взаимосвязи между частотой когнитивных нарушений и НКВИ с госпитализацией и пневмонией ($k = 0,266$, $p < 0,001$); прямые сильной степени выраженности взаимосвязи между частотой когнитивных нарушений и длительным постковидным

синдромом с нарушением концентрации внимания ($k = 0,690$, $p < 0,001$); прямые средней степени выраженности взаимосвязи между когнитивными нарушениями и длительным постковидным синдромом с симптомом «туман в голове» ($k = 0,379$, $p < 0,001$).

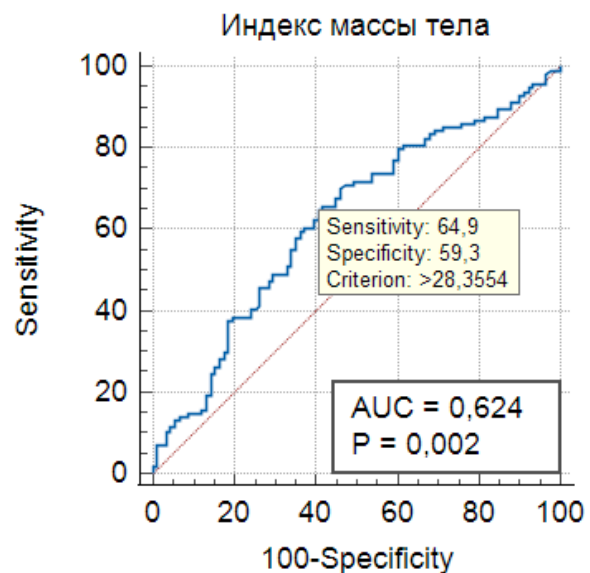


Рисунок 1. ROC-кривая для индекса массы тела с точкой отсечения > 28,36 кг/м² как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; Criterion — критерий; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
ПО ГРУППАМ ОБСЛЕДУЕМЫХ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ (N = 205)**

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
НКВИ с госпитализацией, абс. (%)	31 (38,8)	32 (25,6)	0,066
НКВИ+пневмония, абс. (%)	38 (47,5)	42 (33,6)	0,065
НКВИ+пневмония+госпитализация, абс. (%)	30 (37,5)	18 (14,4)	< 0,001
НКВИ+пневмония+ОРИТ, абс. (%)	12 (15,0)	8 (6,4)	0,075
Вакцинация НКВИ, абс. (%)	11 (13,8)	9 (7,2)	0,194
Длительный постковидный синдром (слабость), абс. (%)	61 (76,3)	84 (67,2)	0,219
Длительный постковидный синдром (бессонница), абс. (%)	35 (43,7)	41 (32,8)	0,152
Длительный постковидный синдром («туман в голове»), абс. (%)	51 (63,8)	32 (25,6)	< 0,001
Длительный постковидный синдром (нарушение концентрации внимания), абс. (%)	62 (77,5)	12 (9,6)	< 0,001
Длительный постковидный синдром (одышка), абс. (%)	26 (36,3)	35 (28,0)	0,596
Длительный постковидный синдром (снижение качества жизни), абс. (%)	41 (51,3)	56 (44,8)	0,448

Примечание: НКВИ — новая коронавирусная инфекция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

При проведении расчета ОШ и ОР получены следующие данные: НКВИ с госпитализацией и пневмонией увеличивает ОШ формирования когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом в 3,9 раза (95 % ДИ 1,89–8,08), ОР — в 2,8 (95 % ДИ 1,63–4,92); наличие нарушений концентрации внимания увеличивает ОШ — в 32,4 раза (95 % ДИ 13,77–78,35), ОР — в 8,1 раза (95 % ДИ 4,84–13,99); наличие симптома

«туман в голове» увеличивает ОШ — в 5,1 раза (95 % ДИ 2,67–9,85), ОР — в 2,5 раза (95 % ДИ 1,75–3,50).

Пациенты между группами статистически значимо не отличались по показателям офисного АД, среднесуточного, среднедневного АД, средненочного ДАД, среднесуточного ПАД, вариабельности АД, частоте сердечных сокращений в покое.

В таблице 3 представлены значимо отличающиеся показатели СМАД между группами обследуемых.

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППАХ ОБСЛЕДУЕМЫХ (N = 205)
(ПРЕДСТАВЛЕНА ТОЛЬКО ЗНАЧИМО ОТЛИЧАЮЩИЕСЯ ПАРАМЕТРЫ)**

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
Достигнут целевой уровень по САД и ДАД, абс. (%)	25 (31,3)	63 (50,4)	0,011
САД средненочное, мм рт. ст.	133,2 [115,6; 150,4]	124,8 [109,8; 139,0]	< 0,001
Больные «Dipper САД», абс. (%)	21 (26,3)	85 (68,0)	< 0,001
Больные «Non-dipper + Night-peaker САД», абс. (%)	47 (58,8)	38 (30,4)	< 0,001

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
Больные «Night-peaker ДАД», абс. (%)	31 (38,8)	12 (9,6)	< 0,001
Больные «Over-dipper САД», абс. (%)	12 (15,0)	2 (1,0)	0,001
Наличие маскированной ночной АГ, абс. (%)	13 (16,3)	4 (3,2)	0,003

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

При проведении корреляционного анализа статистически значимая взаимосвязь с частотой развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом выявлена только для 3 показателей: наличие нарушений суточного ритма АД категории «Non-dipper/Night-peaker САД» имеет прямую средней силы корреляцию ($k = 0,261$, $p < 0,001$) и увеличивает ОШ когнитивных нарушений в 3,3 раза (95% ДИ 1,74–6,12), ОР — в 1,9 раза (95% ДИ 1,37–2,68); наличие нарушений суточного ритма АД категории «Over-dipper САД» имеет прямую средней силы корреляцию ($k = 0,202$, $p = 0,010$) и увеличивает ОШ когнитив-

ных нарушений в 21,9 раза (95% ДИ 2,86–466,18), ОР — в 18,8 раза (95% ДИ 2,67–390,89); наличие маскированной ночной АГ имеет прямую средней силы корреляцию ($k = 0,231$, $p = 0,003$) и увеличивает ОШ когнитивных нарушений в 5,9 раза (95% ДИ 1,69–22,30), ОР — в 5,1 раза (95% ДИ 1,61–18,13).

При выполнении ЭхоКГ и оценке структурно-функциональных параметров сердца, а также фильтрационной функции почек между группами не было найдено статистически значимых различий.

Сравнительная оценка лабораторных показателей по группам обследуемых представлена в таблице 4.

Таблица 4

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ ОБСЛЕДУЕМЫХ (N = 205)

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
Тромбоциты, $\times 10^3$ клеток/мкл	263,42 \pm 72,57	271,31 \pm 65,92	0,531
Лейкоциты, тыс. клеток/мкл	7 484,23 \pm 2 862,65	7 776,09 \pm 3022,77	0,378
Лимфоциты, %	19,0 [11,0; 32,0]	32,7 [24,3; 39,6]	0,259
СОЭ, мм/час	19,0 [11,0; 27,0]	15,0 [9,0; 25,0]	0,025
СРБ, мг/л	4,0 [1,1; 10,1]	2,0 [0,8; 5,2]	0,011
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,73 \pm 1,45	5,43 \pm 1,37	0,067
НbA1c, %	6,39 \pm 0,98	6,70 \pm 2,26	0,907
Гемоглобин, г/л	133,08 \pm 17,58	140,24 \pm 16,15	0,009
NT-proBNP, пг/мл	135,0 [55,25; 245,0]	69,0 [33,71; 167,75]	0,006
Фибриноген, г/л	3,43 \pm 1,08	3,61 \pm 0,89	0,176
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,37 [9,32; 20,15]	14,0 [11,15; 30,25]	0,561
ОЖСС, мкмоль/л	55,92 \pm 15,27	59,60 \pm 15,09	0,728
Ферритин, мкг/л	191,0 [107,98; 265,61]	74,0 [50,01; 142,31]	< 0,001
Трансферрин, мг/дл	2,0 [2,1; 3,0]	3,0 [2,0; 4,8]	0,255
КНТЖ, %	31,2 [17,2; 56,8]	3,0 [2,0; 4,8]	0,769
ФНО-альфа, пг/мл	0,225 [0,008; 0,334]	0,178 [0,002; 0,201]	0,021

Показатель	Первая группа (больные с когнитивными нарушениями, n = 80)	Вторая группа (больные без когнитивных нарушений, n = 125)	p-значение
Интерлейкин-6, пг/мл	2,04 [1,04; 4,69]	2,00 [1,08; 2,66]	0,189
TIMP1, нг/мл	351,24 ± 77,11	340,71 ± 83,88	0,425
Каспаза 6, пг/мл	32,05 ± 16,03	24,30 ± 10,09	0,005

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; HbA1c — гликированный гемоглобин; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа.

Корреляционный анализ показал прямую слабой силы взаимосвязь между количеством баллов по шкале MMSE и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,164, p = 0,025$), а также с СРБ ($r = 0,188, p = 0,011$) и с NT-proBNP ($r = 0,192, p = 0,006$); обратную слабой силы взаимосвязь с количеством гемоглобина в крови ($r = -0,188, p = 0,009$).

При построении ROC-кривой для всех значений СОЭ была получена точка отсечения > 26 мм/час, что позволяет рассматривать данный показатель как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 37,1% и специфичностью 78,8% (AUC = 0,595, $p = 0,021$) (рис. 2).

При построении ROC-кривой для всех значений показателя гемоглобина в сыворотке крови была

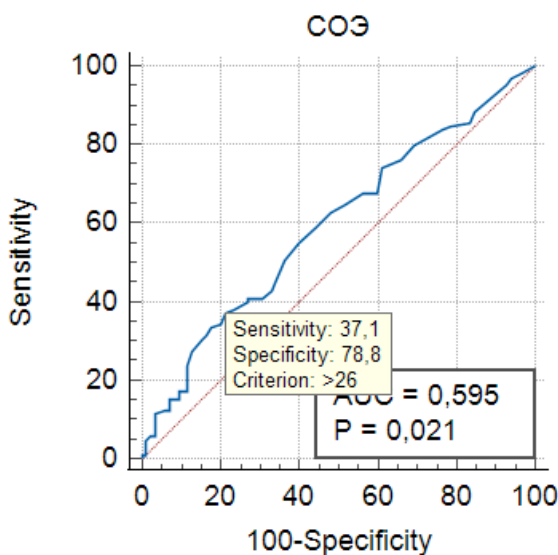


Рисунок 2. ROC-кривая для скорости оседания эритроцитов с точкой отсечения > 26 мм/час как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

получена точка отсечения ≤ 126 г/л (AUC = 0,609, $p = 0,007$) (рис. 3). Чувствительность и специфичность составили 32,4% и 85,1% соответственно.

При построении ROC-кривой и оценке всех значений уровня СРБ в сыворотке крови была по-

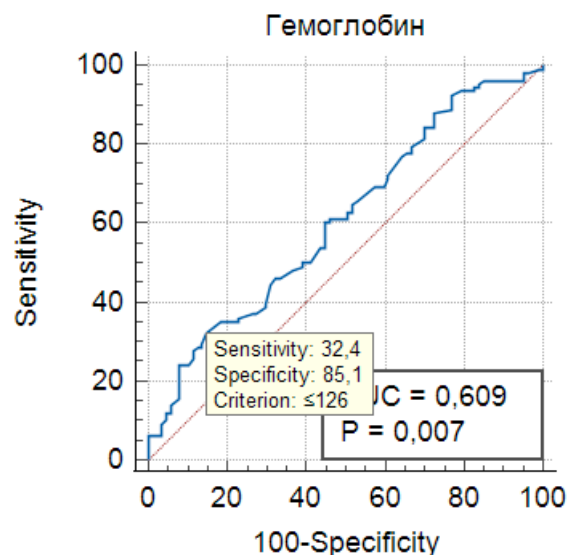


Рисунок 3. ROC-кривая для показателя гемоглобина крови с точкой отсечения < 126 г/л как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

лучена точка отсечения > 3,9 мг/л (AUC = 0,610, $p = 0,008$) (рис. 4).

Чувствительность и специфичность составили 51,4% и 70,4% соответственно. Мы предполагаем, что значение СРБ > 3,9 мг/л может рассматриваться как предиктор развития когнитивных нарушений.

При построении ROC-кривой для всех значений показателя NT-proBNP в сыворотке крови была получена точка отсечения > 101,9 пг/мл (AUC = 0,612, $p = 0,005$) (рис. 5).

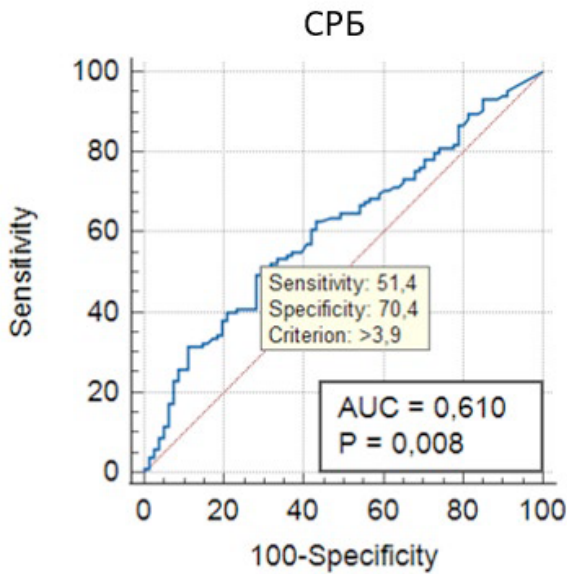


Рисунок 4. ROC-кривая для показателя С-реактивного белка с точкой отсечения $> 3,9$ мг/л как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

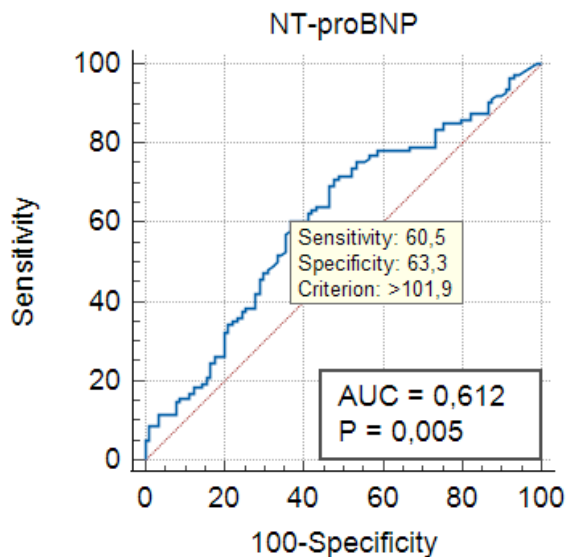


Рисунок 5. ROC-кривая для показателя N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в сыворотке крови как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

Чувствительность и специфичность данного предиктора составили 60,5% и 63,3% соответственно. Мы предполагаем, что значение NT-proBNP $> 101,9$ пг/мл может рассматриваться как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая, относительно сильная взаимосвязь между числом баллов по шкале MMSE и уровнем ферритина ($r = 0,445$, $p = 0,0003$).

При построении ROC-кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения $> 171,1$ мкг/л (AUC = 0,667, $p < 0,001$, чувствительность и специфичность 55,7% и 81,1% соответственно) (рис. 6).

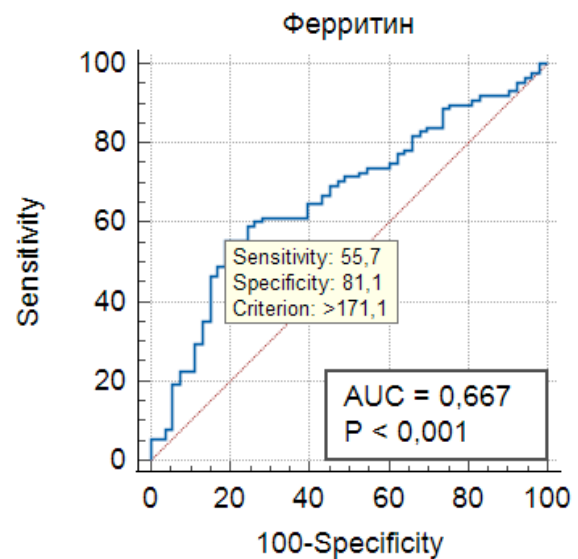


Рисунок 6. ROC-кривая для показателя ферритина в крови с точкой отсечения $> 171,1$ мкг/л как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи между числом баллов по шкале MMSE и значением ФНО-альфа ($r = 0,365$, $p = 0,021$).

При построении ROC-кривой для всех значений концентрации ФНО-альфа в крови, представленных в диапазоне нормальных значений, была получена точка отсечения $> 0,016$ пг/мл (AUC = 0,664, $p = 0,001$, чувствительность и специфичность 41,7% и 93,7% соответственно), что позволяет рассматривать уровень ФНО-альфа, превышающий данное значение, как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом (рис. 7).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи между числом баллов по шкале MMSE и уровнем каспазы-6 ($r = 0,348$, $p = 0,005$).

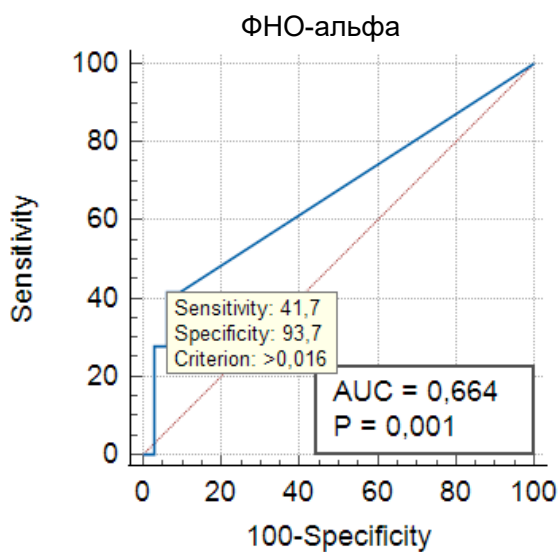


Рисунок 7. ROC-кривая для показателя фактора некроза опухоли альфа с точкой отсечения $> 0,016$ пг/мл в крови как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

При построении ROC-кривой для всех значений концентрации каспазы-6 в крови, представленных в диапазоне нормальных значений, была получена точка отсечения $> 28,8$ пг/мл (AUC = 0,702, $p = 0,002$, чувствительность и специфичность 61,1% и 77,4% соответственно), что позволяет рассматривать уровень каспазы-6, превышающий данное значение, как предиктор развития когнитивных нарушений у больных ГБ с длительным постковидным синдромом (рис. 8).

Обсуждение

По данным литературы представлен ряд патогенетических механизмов развития когнитивных нарушений у больных, перенесших НКВИ, который включает стойкость и нейроинвазию вируса SARS-CoV-2, нейровоспаление, аутоиммунитет, коагулопатию и эндотелиопатию [1].

В нашем исследовании мы подтвердили некоторые из этих механизмов, рассмотрев их как предикторы развития когнитивных нарушений после НКВИ, а также предложили дополнительные.

Как и в нашем исследовании, M. Díez-Cirarda и соавторы (2023) показали, что когнитивные и моз-

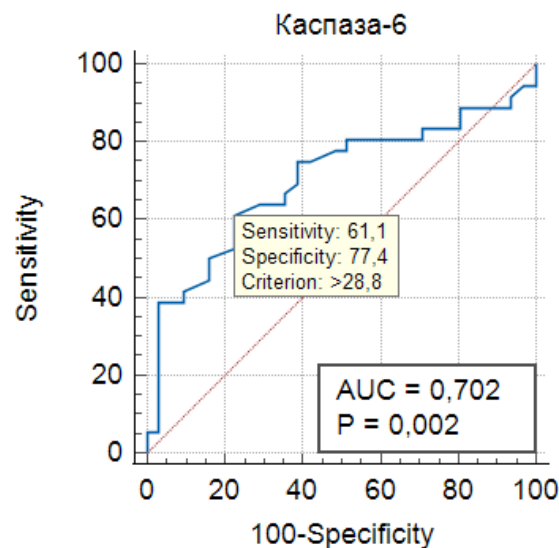


Рисунок 8. ROC-кривая для показателя для каспазы 6 с точкой отсечения $> 28,8$ пг/мл в крови как предиктора развития когнитивных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью с длительным постковидным синдромом

Примечание: AUC (Area Under Curve) — площадь под кривой; P — уровень статистической значимости; ROC — Receiver Operating Characteristic; Criterion — критерий; Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность.

говые изменения были более выражены у госпитализированных пациентов с НКВИ по сравнению с негоспитализированными пациентами [17]. Хотя есть данные о том, что частота возникновения когнитивных нарушений после НКВИ выше у больных с легким и умеренно тяжелым ее течением [1]. Никаких ассоциаций со статусом вакцинации также не было обнаружено.

В нашем исследовании мы выявили, что развитие когнитивных нарушений взаимосвязано с увеличением ИМТ, особенно у лиц с ИМТ > 30 кг/м². Данное наблюдение подтверждается другими публикациями. Так, G. H. Le и соавторы (2024) показали, что люди с повышенным ИМТ могут подвергаться большему риску развития постковидного синдрома и/или иметь больший когнитивный дефицит, опосредованный хроническим системным воспалением [18].

Хроническое высокое АД постоянно ставит под сомнение структурную и функциональную целостность сосудов головного мозга, что приводит к микрососудистой рефракции и дисфункции, а также нервно-сосудистой дисрегуляции, что обычно ухудшает кровоснабжение мозга и вызывает когнитивные нарушения [19]. Постоянная сосудистая дисфункция и повышение АД после COVID-19 доказаны и не вызывают сомнений [20].

В нашей работе значение гемоглобина < 126 г/л и ферритина $> 171,1$ мкг/л оказались взаимосвязаны с развитием когнитивных нарушений при длительном постковидном синдроме. Эта корреляция,

по данным литературы, рассматривается как следствие дефекта гомеостаза железа, дисрегуляции эритропоэза и иммунной дисфункции из-за COVID-19, возможно, способствующих неэффективному транспорту кислорода, воспалительному дисбалансу [21]. Перегрузка железом повышает восприимчивость к ферроптической гибели клеток всех органов и систем.

В нашем исследовании СРБ > 3,9 мг/л, СОЭ > 26 мм/ч, ФНО-альфа > 0,016 пг/мл ассоциированы с когнитивными нарушениями при длительном постковидном синдроме. В отличие от острого COVID-19, постковидный синдром не соответствует моделям классического воспаления или тяжелого системного гипервоспаления; это воспаление — низкоинтенсивное, связанное с дисфункцией иммунной системы. В статье F. Francavilla и соавторов (2025) отмечено, что иммуностарение — измененная реакция иммунной системы, направленная на противодействие инфекциям, признано основной причиной постковидного синдрома [22].

Неконтролируемая иммунная реакция приводит к подострому хроническому воспалению, отвечающему за хронизацию сопутствующих патологий в самоподдерживающемся процессе. Старение само по себе не является болезнью, но делает организм более чувствительным к нейродегенеративным заболеваниям (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, депрессия).

В нашем исследовании было найдено, что значение каспазы-6 > 28,8 пг/мл у пациентов с ГБ с длительным постковидным синдромом является предиктором развития когнитивных нарушений. Наши результаты подтверждаются данными о том, что инфламасома, содержащая белок нуклеотид-связывающего домена олигомеризации, богатого лейцином, и пиринового домена (Nlrp1), а также каспаза-1 и каспаза-6 участвуют в первичных культурах нейронов человека, нейродегенерации при болезни Альцгеймера и связаны с когнитивными нарушениями, воспалением и амилоидогенезом [23].

Наши данные совпадают с данными других исследований и демонстрируют более высокий уровень NT-proBNP в группе пациентов с когнитивными нарушениями. Так, в исследовании Y. Masuda и соавторов (2025) было показано, что нарушение памяти связано с более высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) (ОШ 2,36, $p = 0,05$) [24]. Авторы не исключают, что у пациентов с постковидным синдромом повышение BNP в плазме крови часто связано и с сердечно-сосудистыми факторами, в которых также участвуют воспалительные реакции [25].

Ограничением данного исследования является отсутствие достаточного объема данных у больных до НКВИ, позволяющих более точно исключить

наличие когнитивных нарушений в анамнезе. Мы предполагаем, что у большинства больных нами были выявлены когнитивные нарушения, связанные с перенесенной НКВИ в условиях госпитализации. Обследование большей популяции, а также изучение дополнительных биомаркеров могло бы ответить на вопрос о закономерностях формирования когнитивных нарушений у пациентов, перенесших НКВИ.

Заключение

Более тяжелые формы перенесенной НКВИ, длительный постковидный синдром, проявляющийся такими симптомами, как «туман в голове», нарушение концентрации внимания, а также аномальные модели суточного ритма АД, ожирение, нарушения феррокинетики, развитие миокардиального стресса, наличие низкоинтенсивного неспецифического воспаления и признаки апоптоза явились предикторами развития когнитивных нарушений у больных ГБ, перенесших НКВИ.

Финансирование/Funding

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы. / The study was funded by the authors.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Saxena A, Mautner J. A disease hidden in plain sight: pathways and mechanisms of neurological complications of post-acute sequelae of COVID-19 (NC-PASC). *Mol Neurobiol.* 2025;62(2):2530–2547. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04421-z>
2. Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1785. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19264-5>
3. Al-Oraibi A, Woolf K, Naidu J, Nellums LB, Pan D, Sze S, et al. Global prevalence of long COVID and its most common symptoms among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Public Health.* 2025;3(1):e000269. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2023-000269>
4. Dai X, Cao X, Jiang Q, Wu B, Lou T, Shao Y, et al. Neurological complications of COVID-19. *QJM.* 2023;116(3):161–180. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac272>
5. Struhal W, Almamoori D. A review of the sequelae of post Covid-19 with neurological implications (post-viral syndrome). *J Neurol Sci.* 2025;474:123532. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123532>
6. Долгополов И. С., Менткевич Г. Л., Рыков М. Ю., Чичановская Л. В. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник.* 2021;12(3):56–67. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>
7. Dolgoplov IS, Mentkevich GL, Rykov MY, Chichanovskaya LV. Neurological disorders in patients with long COVID syndrome and cell therapy methods for their correction: a literature review. *Sechenov Medical Journal.* 2021;12(3):56–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67>

7. Fernandez-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Macasaet R, Velasco JV, Catahay JA, Ver AT, et al. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2024;88(2):77–88. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.12.004>
8. Ollila H, Tiainen M, Pihlaja R, Koskinen S, Tuulio-Henriksson A, Salmela V, et al. Subjective cognitive, psychiatric, and fatigue symptoms two years after COVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *Brain Behav Immun Health.* 2025;45:100980. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.100980>
9. Julide T, Cigdem T, Baris T. Cognitive impairment in long-COVID. *Idegyogy Sz.* 2024;77(5–6):151–159. (English) <https://doi.org/10.18071/isz.77.0151>
10. Khieukhajee J, Rojana-Udomsart A, Srisarakorn P, Wongsurrit T, Aungsumart S. Cognitive impairment and risk factors in post-COVID-19 hospitalized patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2023;13(1):18–27. <https://doi.org/10.1159/000531743>
11. Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood pressure and vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2022;53(4):1104–1113. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036140>
12. Rahmati M, Udeh R, Yon DK, Lee SW, Dolja-Gore X, McEvoy M, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: a call to action for neurological, physical, and psychological sciences. *J Med Virol.* 2023;95(6):e28852. <https://doi.org/10.1002/jmv.28852>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. London: NICE; 2022 Mar 11 [cited 2024 Jan 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>
14. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
15. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
16. Rea LM, Parker RA. Designing and conducting survey research: a comprehensive guide. 4th ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2014.
17. Diez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martínez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain.* 2023;146(5):2142–2152. <https://doi.org/10.1093/brain/awac384>
18. Le GH, Kwan ATH, Guo Z, Wong S, Badulescu S, Gill H, et al. Impact of elevated body mass index (BMI) on cognitive functioning and inflammation in persons with post-COVID-19 condition: a secondary analysis. *Acta Neuropsychiatr.* 2024;36(4):211–217. <https://doi.org/10.1017/neu.2024.16>
19. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, neurovascular dysfunction, and cognitive impairment. *Hypertension.* 2023;80(1):22–34. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085>
20. Lip S, Tran TQB, Hanna R, Nichol S, Guzik TJ, Delles C, et al. Long-term effects of SARS-CoV-2 infection on blood vessels and blood pressure — LOCHINVAR. *J Hypertens.* 2025;43(6):1057–1065. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000004013>
21. Hartung TJ, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Deckert J, Endres M, Franzpötter K, et al. NAPKON Study Group. Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19: a prospective, longitudinal, population-based study. *EClinicalMedicine.* 2024;69:102456. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102456>
22. Francavilla F, Intranuovo F, La Spada G, Lacivita E, Catto M, Graps EA, Altomare CD. Inflammaging and immunosenescence in the Post-COVID era: small molecules, big challenges. *ChemMedChem.* 2025;20(6):e202400672. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400672>
23. Flores J, Noël A, Fillion ML, LeBlanc AC. Therapeutic potential of Nlrp1 inflammasome, caspase-1, or caspase-6 against Alzheimer disease cognitive impairment. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):657–669. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00881-1>
24. Masuda Y, Otsuka Y, Tokumasu K, Honda H, Sakurada Y, Matsuda Y, et al. Interrelationships between plasma levels of brain natriuretic peptide and prolonged symptoms due to long COVID. *J Clin Med.* 2025;26;14(3):817. <https://doi.org/10.3390/jcm14030817>
25. Романов Ю. А. SARS-CoV-2, COVID-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия. *Кардиологический вестник.* 2022;17(1):21–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>
- Romanov YuA. SARS-CoV-2, COVID-19 and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium. *Russian Cardiology Bulletin.* 2022;17(1):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221701121>

Вклад авторов

О. В. Масалкина — сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, статистическая обработка данных, редактирование текста, сопровождение программного обеспечения; Н. А. Козиолова — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, сопровождение программного обеспечения, критический обзор, утверждение текста рукописи, научное редактирование, научное руководство, сопровождение программного обеспечения. Оба автора прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

O. V. Masalkina — data collection, data analysis, manuscript writing, statistical processing of data, text editing, software maintenance; N. A. Koziolova — study concept, study design, manuscript writing, software support, critical review, manuscript approval, scientific editing, scientific supervision, software support. Both authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Масалкина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0009-0006-3364-0591, e-mail: omasalkina@mail.ru;

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7003-5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.

Author information

Olga V. Masalkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University, ORCID: 0009-0006-3364-0591, e-mail: omasalkina@mail.ru;

Natalya A. Koziolova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine and Cardiology, Perm State Medical University. ORCID: 0000-0001-7003-5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.31:615.214.32:616.89-
008.441.1



Влияние эсциталопрама на частоту сердечных сокращений у пациентов с тревожным расстройством: ретроспективное исследование

А. В. Мартыненко, С. С. Алиев

ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic,
Ташкент, Узбекистан

Контактная информация:

Мартыненко Александр Владимирович,
ООО «Многофункциональный
медицинский центр» M-clinic,
ул. Тантана, д. 1, Ташкент,
Узбекистан, 100142.
E-mail: docalex120@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
21.08.25 и принята к печати 23.09.25.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние эсциталопрама на частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с тревожным расстройством. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 38 пациентов (24 женщины, 14 мужчин) с тревожным расстройством (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Hospital anxiety and depression scale, HADS, подшкала тревоги ≥ 8 баллов), получавших эсциталопрам не менее 6 месяцев. Исключались пациенты, принимающие бета-блокаторы, с аритмиями, тяжелыми коморбидными состояниями. ЧСС измерялась пульсоксиметром *ti-fox N* в покое до и через 1 месяц терапии. Анализ: парный *t*-тест, ANOVA (R, версия 4.3.2). **Результаты.** Исходная ЧСС составила 88 ± 10 ; 91 ± 12 и 82 ± 9 уд/мин у женщин 23–60 лет ($n = 16$), 60–78 лет ($n = 8$) и мужчин 26–56 лет ($n = 14$). Через месяц с момента старта терапии: 69 ± 8 ; 73 ± 9 и 68 ± 7 уд/мин соответственно ($p < 0,001$). Снижение ЧСС наблюдалось у 73,7 % пациентов; у 21,1 % сохранялась ЧСС > 80 уд/мин. Различий по возрасту ($p = 0,15$) или полу ($p = 0,11$) не выявлено. **Заключение.** Эсциталопрам снижает ЧСС, корректируя тахикардию на фоне тревожного расстройства, но требует мониторинга из-за вариабельности ответа.

Ключевые слова: эсциталопрам, частота сердечных сокращений, тревожное расстройство, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, автономная нервная система, гериатрия

Для цитирования: Мартыненко А. В., Алиев С. С. Влияние эсциталопрама на частоту сердечных сокращений у пациентов с тревожным расстройством: ретроспективное исследование. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):459–466. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2564>. EDN: RYLYVX

Effect of escitalopram on heart rate in patients with anxiety disorder: a retrospective study

A. V. Martynenko, S. S. Aliev

M-clinic “Multifunctional Medical Center” LLC,
Tashkent, Uzbekistan

Corresponding author:

Aleksandr V. Martynenko,
M-clinic “Multifunctional Medical
Center” LLC,
1 Tantana str., Tashkent, 100142
Uzbekistan.
E-mail: docalex120@gmail.com

Received 21 August 2025;
accepted 23 September 2025.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of escitalopram on heart rate (HR) in patients with anxiety disorder. **Design and methods.** A retrospective study included 38 patients (24 women, 14 men) with anxiety disorder (Hospital anxiety and depression scale, HADS anxiety subscale ≥ 8 score) treated with escitalopram for at least 6 months. Patients receiving beta-blockers, with arrhythmias, or severe comorbidities were excluded. HR was measured at rest using the ri-fox N pulse oximeter before and 1 month after initiating therapy. Statistical analysis was performed using paired t-test and ANOVA (R, version 4.3.2). **Results.** Baseline HR was 88 ± 10 ; 91 ± 12 , and 82 ± 9 beats/min in women aged 23–60 years ($n = 16$), women aged 60–78 years ($n = 8$), and men aged 26–56 years ($n=14$), respectively. After 1 month of therapy, HR decreased to 69 ± 8 ; 73 ± 9 , and 68 ± 7 beats/min, respectively ($p < 0,001$). HR reduction was observed in 73,7 % of patients; 21,1 % maintained HR > 80 beats/min. No significant differences were found by age ($p = 0,15$) or sex ($p = 0,11$). **Conclusion.** Escitalopram reduces HR, mitigating tachycardia associated with anxiety disorder, but monitoring is required due to variable treatment responses.

Key words: escitalopram, heart rate, anxiety disorder, selective serotonin reuptake inhibitors, autonomic nervous system, geriatrics

For citation: Martynenko AV, Aliev SS. Effect of escitalopram on heart rate in patients with anxiety disorder: a retrospective study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(5):459–466. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2564>. EDN: RYLYVX

Введение

Тревожные расстройства остаются одними из наиболее распространенных психических нарушений, затрагивая от 4,8 % до 10,9 % населения планеты в течение жизни [1]. Эти состояния часто сопровождаются активацией симпатической нервной системы, проявляющейся тахикардией, повышением артериального давления и снижением вариабельности сердечного ритма (ВСР), что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в гериатрической популяции [2]. Тахикардия, как проявление тревоги, не только ухудшает качество жизни, но и может способствовать про-

грессированию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность [3].

Эсциталопрам, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), является препаратом выбора для лечения тревожных расстройств благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю безопасности [4]. Его действие основано на повышении уровня серотонина в центральной нервной системе, что может влиять на автономную регуляцию через серотонинергические пути, включая парасимпатическую и симпатическую системы [5]. Хотя эсциталопрам считается безопасным

для сердечно-сосудистой системы, большинство исследований фокусируются на его влиянии на интервал QT и аритмии, тогда как данные о воздействии на частоту сердечных сокращений (ЧСС) ограничены [6].

Клинические наблюдения указывают на потенциальное снижение ЧСС у пациентов, получающих эсциталопрам, что может быть связано с усилением парасимпатического тонуса или снижением симпатической активации, вызванной тревогой [7]. Такой эффект может быть особенно значимым для пациентов с исходной тахикардией, но требует осторожности при риске брадикардии, в том числе у пожилых [4]. В гериатрической практике, где тревожные расстройства часто сосуществуют с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучение влияния СИОЗС на ЧСС чрезвычайно важно для обеспечения безопасности терапии и оптимизации клинических исходов [3].

Пробел в знаниях о сердечно-сосудистых эффектах эсциталопрама, особенно в отношении ЧСС, ограничивает возможности персонализированного подхода к лечению. Большинство исследований СИОЗС сосредоточены на психоэмоциональных исходах, тогда как данные о физиологических параметрах, таких как ЧСС, остаются фрагментарными [5, 6]. В то же время эти данные особенно актуальны для пожилых пациентов, у которых возрастные изменения автономной нервной системы могут усиливать или модифицировать эффекты препаратов [7].

Целью данного исследования явилась оценка изменений ЧСС у пациентов с тревожным расстройством, получавших эсциталопрам. Мы стремились определить, ассоциирован ли прием эсциталопрама со снижением ЧСС, и оценить влияние возраста и пола на этот эффект. Исследование направлено на восполнение пробела в понимании сердечно-сосудистых эффектов эсциталопрама и предоставление данных для безопасного применения СИОЗС в клинической практике, особенно в гериатрии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное исследование проведено в ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic (Ташкент, Узбекистан) с января 2025 по июль 2025 года в соответствии с рекомендациями STROBE для наблюдательных исследований [1]. Данные извлечены из медицинских карт пациентов с тревожным расстройством, получавших эсциталопрам (10 мг/сут) курсом минимум 6 месяцев. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2025–01 от 10.01.2025). Первичная конечная точка — изменение ЧСС через 1 месяц терапии по сравнению с ис-

ходным уровнем. Вторичная конечная точка — доля пациентов с ЧСС > 80 уд/мин после 1 месяца терапии как индикатор вариабельности ответа на эсциталопрам. Дизайн выбран для оценки реальной клинической практики, минимизации вмешательства и анализа данных в широком возрастном диапазоне.

Участники

В исследование включено 38 пациентов (24 женщины, 63,2%; 14 мужчин, 36,8%) с диагнозом тревожного расстройства, подтвержденным с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS, подшкала тревоги ≥ 8 баллов) [2]. Пациенты стратифицированы по возрасту и полу: женщины 23–60 лет: $n = 16$, средний возраст 41 ± 12 лет (диапазон 23–60 лет); женщины 60–78 лет: $n = 8$, средний возраст 69 ± 6 лет (диапазон 60–78 лет); мужчины 26–56 лет: $n = 14$, средний возраст 39 ± 10 лет (диапазон 26–56 лет).

Критерии включения

Диагноз тревожного расстройства по HADS (подшкала тревоги ≥ 8 баллов), подтвержденный квалифицированным психотерапевтом. Терапия эсциталопрамом (10 мг/сут, перорально, утром) курсом минимум 6 месяцев. Возраст 18–80 лет. Полные данные о ЧСС (до и через 1 месяц терапии) доступны в медицинских картах.

Критерии исключения

Прием препаратов, влияющих на ЧСС: бета-блокаторы, антиаритмические препараты (амиодарон и другие), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Документированные нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, синдром слабости синусового узла. Тяжелые психоневрологические расстройства: шизофрения, биполярное расстройство, тяжелая депрессия с суицидальным риском. Сердечная недостаточность III–IV функционального класса. Синдром падения (≥ 2 эпизодов необъяснимых падений за год). Хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта). Хроническая печеночная недостаточность (аланинаминотрансфераза и/или аспаратаминотрансфераза > 3 верхних границ нормы). Неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) $> 180/110$ мм рт. ст. при повторных измерениях). Прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) или других серотонинергических препаратов (например, триптаны, трамадол). Неполные медицинские данные или отклонения от протокола терапии (изменение дозы эсциталопрама, пропуск приема).

Критерии исключения разработаны для минимизации влияния смешивающих факторов, таких как препараты или состояния, изменяющие ЧСС или автономную регуляцию. Выбываний из анализа не зарегистрировано, так как ретроспективный дизайн основывался на завершенных медицинских записях. Пациенты с коморбидными состояниями, не влияющими на ЧСС (например, контролируемая гипертензия), допускались, если соблюдались все критерии.

Методы измерения

ЧСС измерялась в покое (положение сидя, после 5 минут отдыха в тихой комнате при температуре 22–24 °С) с использованием пульсоксиметра *gi-fox N Pulse Oximeter* (Riester, Германия). Для повышения точности применялся пальцевый контроль: пульс определялся путем пальпации лучевой артерии с использованием секундомера (среднее из трех последовательных измерений с интервалом в 1 минуту, выполненных обученным медицинским персоналом). Измерения проводились до начала терапии (исходный уровень) и через 1 месяц (± 3 дня) после начала приема эсциталопрама (10 мг/сут, перорально, утром).

Диагноз тревожного расстройства подтверждался с использованием HADS (подшкала тревоги ≥ 8 баллов) на момент начала терапии. Оценка HADS проводилась квалифицированным психотерапевтом (С. С. Алиев) в соответствии с рекомендациями [2]. Баллы HADS не анализировались как исход, так как целью было изучение изменений ЧСС. Дополнительные параметры (АД, показатели электрокардиограммы (ЭКГ), ВСР) не анализировались, чтобы минимизировать влияние смешивающих факторов и сосредоточиться на первичной конечной точке.

Для обеспечения воспроизводимости измерений применялся стандартизированный протокол: пациенты воздерживались от кофеина, никотина и физической активности за 2 часа до измерения; измерения проводились в одно и то же время суток (утро, 8:00–10:00) для минимизации циркадных вариаций; пульсоксиметр калибровался перед каждым использованием в соответствии с инструкцией производителя; данные заносились в медицинские карты и проверялись двумя исследователями (А. В. Мартыненко, С. С. Алиев) для исключения ошибок ввода.

Статистический анализ

Нормальность распределения данных проверялась тестом Шапиро–Уилка ($p > 0,05$ для всех групп). Для сравнения ЧСС до и после терапии применялся парный *t*-тест (двухсторонний, уро-

вень значимости $p < 0,05$). Различия между группами (возраст, пол) оценивались однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Корреляция между возрастом и абсолютным изменением ЧСС (Δ ЧСС) анализировалась с использованием коэффициента Пирсона.

Доверительные интервалы (95 % ДИ) рассчитывались для средних значений ЧСС, абсолютного и процентного снижения ЧСС, а также доли пациентов с ЧСС > 80 уд/мин (биномиальный метод Уилсона). Мощность исследования (80 %) была рассчитана для выявления минимального клинически значимого изменения ЧСС (Δ ЧСС ≥ 10 уд/мин) при $\alpha = 0,05$ и размере выборки $n = 38$, используя формулу для парного *t*-теста (G*Power, версия 3.1.9.7).

Все расчеты выполнены в программной среде R (версия 4.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Пропущенные данные отсутствовали, что исключило необходимость методов обработки пропусков. Для прозрачности анализа использовались стандартные статистические методы, описанные в руководствах EQUATOR Network [1]. Применение сложных методов (например, регрессионного анализа) не проводилось, так как цель исследования — оценка простого эффекта эсциталопрама на ЧСС без анализа множества ковариат.

Этические аспекты

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic (протокол № 2025–01 от 10.01.2025). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях во время первичного обращения в клинику. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2000) и национальными стандартами Узбекистана. Данные обезличены, конфиденциальность соблюдена путем присвоения пациентам уникальных идентификаторов. Исследователи не имели доступа к персональным данным, кроме медицинских записей, необходимых для анализа.

Результаты

В ретроспективное исследование было включено 38 пациентов с тревожными расстройствами, подтвержденными по HADS (подшкала тревоги ≥ 8 баллов), получавших эсциталопрам (10 мг/сут) в течение минимум 6 месяцев. Все пациенты завершили 1-месячный период наблюдения, выбываний не зарегистрировано, отклонений от протокола терапии (изменение дозы, пропуск приема) не выявлено. Полные данные о ЧСС до и после терапии доступны для всех участников.

Характеристики популяции

Демографические и клинические характеристики представлены в таблице 1. Средний результат по HADS (подшкала тревоги) на момент включения составил $12,4 \pm 2,8$ балла (диапазон 8–18) без значимых различий между группами (ANOVA, $F = 1,12$, $p = 0,34$). Все пациенты получали эсциталопрам в дозе 10 мг/сут перорально утром, что соответствовало стандартной практике лечения тревожных расстройств. Сопутствующие состояния, не исключенные критериями, включали контролируемую артериальную гипертензию ($n = 6$, 15,8%) и сахарный диабет 2-го типа ($n = 3$, 7,9%), которые не влияли на ЧСС ($p = 0,62$, t-тест). Данные о сопутствующих препаратах, не влияющих на ЧСС (например, статины, метформин), собирались, но не анализировались как ковариаты.

Изменение частоты сердечных сокращений

ЧСС измерялась в покое с использованием пульсоксиметра *ri-fox N Pulse Oximeter* (Riester, Германия) с пальцевым контролем. Исходные значения ЧСС представлены в таблице 2. До начала терапии средняя ЧСС составила: женщины 23–60 лет: 88 ± 10 уд/мин (95% ДИ 83–93, диапазон

72–108); женщины 60–78 лет: 91 ± 12 уд/мин (95% ДИ 81–101, диапазон 74–110); мужчины 26–56 лет: 82 ± 9 уд/мин (95% ДИ 77–87, диапазон 68–100).

Через 1 месяц терапии эсциталопрамом (10 мг/сут) наблюдалось значимое снижение ЧСС (парный t-тест, $p < 0,001$ для всех групп). Женщины 23–60 лет: 69 ± 8 уд/мин (95% ДИ 65–73, диапазон 58–85), абсолютное снижение 19 уд/мин (95% ДИ 15–23), процентное снижение 21,6% (95% ДИ 19,2–24,0). У 4 пациенток (25,0%) ЧСС осталась на уровне > 80 уд/мин (диапазон 81–85). Женщины 60–78 лет: 73 ± 9 уд/мин (95% ДИ 66–80, диапазон 60–83), абсолютное снижение 18 уд/мин (95% ДИ 13–23), процентное снижение 19,8% (95% ДИ 15,8–23,8). У 1 пациентки (12,5%) ЧСС составила 83 уд/мин. Мужчины 26–56 лет: 68 ± 7 уд/мин (95% ДИ 64–72, диапазон 56–84), абсолютное снижение 14 уд/мин (95% ДИ 11–17), процентное снижение 17,1% (95% ДИ 14,9–19,3). У 3 пациентов (21,4%) ЧСС осталась на уровне > 80 уд/мин (диапазон 81–84).

Среднее снижение ЧСС по всей выборке составило $19,5 \pm 4,0\%$ (диапазон 10–30%). Доля пациентов с ЧСС < 80 уд/мин после терапии (вторичная конечная точка) составила 28/38 (73,7%, 95% ДИ 56,9–86,6%, биномиальный метод Уилсона). У 8 па-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ

Группа	n	Возраст, годы (ср. \pm СО)	HADS, баллы (ср. \pm СО)	Сопутствующие состояния, n (%)	Исходная ЧСС, уд/мин (ср. \pm СО)
Женщины 23–60 лет	16	41 \pm 12	12.6 \pm 2,7	АГ: 3 (18,8 %)	88 \pm 10
Женщины 60–78 лет	8	69 \pm 6	12.1 \pm 3.0	АГ: 2 (25,0 %), СД: 1 (12,5 %)	91 \pm 12
Мужчины 26–56 лет	14	39 \pm 10	12.3 \pm 2.9	АГ: 1 (7,1 %), СД: 2 (14,3 %)	82 \pm 9

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет 2-го типа; ср. — среднее; СО — стандартное отклонение; ЧСС — частота сердечных сокращений; HADS (Hospital anxiety and depression scale) — госпитальная шкала тревоги и депрессии (подшкала тревоги).

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЭСЦИТАЛОПРАМОМ (10 МГ/СУТ)

Группа	n	ЧСС до терапии, уд/мин (ср. \pm СО)	ЧСС после терапии, уд/мин (ср. \pm СО)	Абсолютное снижение, уд/мин (95 % ДИ)	Процентное снижение, % (95 % ДИ)	p-значение	Пациенты с ЧСС > 80 уд/мин, n (%)
Женщины 23–60 лет	16	88 \pm 10	69 \pm 8	19 (15–23)	21,6 (19,2–24,0)	$< 0,001$	4 (25,0 %)
Женщины 60–78 лет	8	91 \pm 12	73 \pm 9	18 (13–23)	19,8 (15,8–23,8)	$< 0,001$	1 (12,5 %)
Мужчины 26–56 лет	14	82 \pm 9	68 \pm 7	14 (11–17)	17,1 (14,9–19,3)	$< 0,001$	3 (21,4 %)

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ср. — среднее; СО — стандартное отклонение; ЧСС — частота сердечных сокращений; p-значения рассчитаны с использованием парного t-теста (двухсторонний).

циентов (21,1 %, 95 % ДИ 9,6–37,3 %) ЧСС осталась на уровне > 80 уд/мин, что указывает на вариабельность ответа на эсциталопрам. Случаев брадикардии (< 60 уд/мин) не зарегистрировано, что подтверждает безопасность дозы 10 мг/сут в данной популяции (табл. 2).

Межгрупповой анализ

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) не выявил значимых различий в абсолютном снижении ЧСС (Δ ЧСС) между группами по возрасту ($F = 1,98$, $p = 0,15$) или полу ($F = 2,41$, $p = 0,11$). Это указывает на сопоставимый эффект эсциталопрама на ЧСС независимо от возрастной или половой принадлежности. Корреляция между возрастом и Δ ЧСС, оцененная с помощью коэффициента Пирсона, была слабой и статистически незначимой ($r = -0,12$, 95 % ДИ $-0,43$ – $0,20$, $p = 0,46$), что подтверждает отсутствие влияния возраста на величину снижения ЧСС.

Для дополнительной оценки вариабельности ответа пациенты были стратифицированы по исходному уровню тревоги (HADS ≥ 11 против 8–10 баллов). В подгруппе с HADS ≥ 11 баллов ($n = 20$) среднее снижение ЧСС составило $18,8 \pm 4,2$ уд/мин (95 % ДИ 16,8–20,8), в подгруппе с HADS 8–10 ($n = 18$) — $17,2 \pm 3,9$ уд/мин (95 % ДИ 15,2–19,2), различия незначимы (t -тест, $p = 0,31$). Это позволяет предположить, что степень тревоги не оказывает существенного влияния на эффект эсциталопрама в отношении ЧСС в данной выборке.

Дополнительные наблюдения

Данные HADS после 1 месяца терапии не собирались, так как целью исследования было изучение изменений ЧСС, а не психометрических показателей. Все пациенты продолжали терапию эсциталопрамом в течение ≥ 6 месяцев, что косвенно указывает на хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты, связанные с сердечно-сосудистой системой (например, брадикардия, гипотензия), не зарегистрированы. Данные о других побочных эффектах (тошнота, головная боль) не собирались, так как не входили в протокол. Сопутствующие препараты (например, статины у 4 пациентов, метформин у 3) не влияли на ЧСС ($p = 0,58$, ANOVA).

Для оценки гетерогенности ответа на терапию проведен *post-hoc* анализ пациентов с ЧСС > 80 уд/мин после лечения ($n = 8$). Средний балл HADS у этих пациентов составил $12,8 \pm 2,6$ (диапазон 9–17), что не отличалось от общей выборки ($p = 0,72$). Средний возраст (46 ± 15 лет) также был сопоставим ($p = 0,49$). Это указывает, что ни возраст, ни исходная выраженность тревоги не объясняют сохранение ЧСС > 80 уд/мин у 21,1 % пациентов,

что может быть связано с индивидуальными особенностями автономной регуляции.

Проверка воспроизводимости данных

Все измерения ЧСС перепроверялись двумя исследователями (А. В. Мартыненко, С. С. Алиев) для исключения ошибок ввода. Пульсоксиметр *gi-fox N* калибровался перед каждым использованием, а пальцевый контроль обеспечивал дополнительную точность (коэффициент корреляции между методами 0,98, $p < 0,001$). Отсутствие выбываний и полные данные повышают надежность результатов. Статистический анализ выполнен в R (версия 4.3.2) с использованием стандартных пакетов (*stats*, *effsize*), что гарантирует воспроизводимость расчетов.

Обсуждение

Тревожные расстройства, затрагивающие до 10,9 % населения, часто сопровождаются симпатической гиперактивностью, проявляющейся тахикардией, что повышает сердечно-сосудистый риск [1, 2]. Настоящее исследование показывает, что эсциталопрам, широко применяемый для лечения тревожных расстройств, способствует умеренному снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) у большинства пациентов, независимо от возраста и пола, что имеет потенциальное значение для коррекции тревожной тахикардии. Однако сохранение повышенной ЧСС у части пациентов подчеркивает необходимость внимательного мониторинга и индивидуального подхода. Этот эффект, вероятно, связан с модуляцией автономной нервной системы, включая усиление парасимпатического тонуса и снижение симпатической активации, что согласуется с известными механизмами действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4, 7]. Такое снижение ЧСС может уменьшать нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что особенно важно для пациентов с коморбидной гипертензией или другими факторами риска [5]. Отсутствие случаев брадикардии в исследовании подтверждает безопасность эсциталопрама в дозе 10 мг/сут, что делает его подходящим для применения в клинической практике, включая гериатрическую популяцию.

Полученные результаты соответствуют данным литературы о влиянии СИОЗС на автономную нервную систему. Систематический обзор и метаанализ G. A. Alvares и соавторов (2016) показал, что СИОЗС, включая эсциталопрам, могут снижать симпатический тонус и улучшать ВСР, что коррелирует с уменьшением ЧСС [8]. Аналогично, С. М. Celano и соавторы (2018) отметили, что когнитивно-поведенческая терапия и СИОЗС безопасны, улучшают показатели психического и кар-

диалогического здоровья у пациентов с сердечной недостаточностью, хотя данные о ЧСС у пациентов ограничены [9]. В отличие от других СИОЗС, таких как сертралин или флуоксетин, которые могут вызывать транзиторное повышение ЧСС на ранних этапах терапии, эсциталопрам продемонстрировал стабильное снижение ЧСС уже через 8 недель, что может быть связано с его высокой селективностью к серотониновым рецепторам и минимальным влиянием на другие нейротрансмиттерные системы [10, 11]. Однако сохранение повышенной ЧСС у части пациентов указывает на индивидуальную вариабельность ответа, которая может быть обусловлена различиями в серотонинергической регуляции, выраженности тревоги или генетическими факторами, такими как полиморфизмы гена *CYP2C19*, влияющего на метаболизм эсциталопрама [12].

Важным аспектом исследования является включение широкого возрастного диапазона (23–78 лет), что позволяет оценить эффект эсциталопрама у молодых и пожилых пациентов, у которых ранее полученные данные были недостаточны. Строгие критерии исключения, такие как отсутствие приема бета-блокаторов, нарушений ритма или тяжелых коморбидных состояний, минимизировали влияние смешивающих факторов, повышая надежность результатов. Стандартизированный протокол измерения ЧСС с использованием пульсоксиметра и пальцевого контроля обеспечил высокую воспроизводимость, а отсутствие выбываний и полные данные для всех участников усилили статистическую мощность. Тем не менее ретроспективный дизайн ограничивает возможность установления причинно-следственных связей, так как отсутствие контрольной группы не исключает влияния плацебо или спонтанного снижения тревоги. Небольшой размер выборки (38 пациентов) снижает мощность для подгруппового анализа, особенно у пожилых (8 пациентов). Отсутствие данных о баллах HADS после терапии затрудняет корреляцию изменений ЧСС с психометрическими исходами, а месячный период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные эффекты. Отсутствие анализа ВСР или других маркеров, таких как уровень катехоламинов, ограничивает понимание механизмов действия эсциталопрама.

Практические выводы для врачей включают необходимость мониторинга ЧСС в первые недели терапии эсциталопрамом, особенно у пациентов с исходной тахикардией, для своевременного выявления вариабельности ответа. Пульсоксиметрия может быть рекомендована как простой и доступный метод контроля в амбулаторной практике. Эсциталопрам в дозе 10 мг/сут является безопасным и эффективным выбором для коррекции тахикар-

дии на фоне тревожного расстройства, особенно у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, но врачи должны учитывать возможность сохранения повышенной ЧСС у некоторых пациентов, что может потребовать коррекции дозы или дополнительной терапии. Для пожилых пациентов мониторинг особенно важен, учитывая возрастные изменения автономной регуляции, хотя значимых различий по возрасту не выявлено. Исследование подчеркивает важность междисциплинарного подхода, объединяющего кардиологию и психиатрию, для оптимизации лечения пациентов с тревожными расстройствами и сопутствующей тахикардией.

Будущие исследования должны включать проспективный дизайн с контрольной группой для подтверждения причинно-следственных связей. Долгосрочное наблюдение (≥ 6 месяцев) позволит оценить устойчивость эффекта и потенциальные изменения в автономной регуляции. Анализ ВСР, уровня катехоламинов и генетических полиморфизмов (например, гена *CYP2C19*) поможет уточнить механизмы вариабельности ответа. Сравнительные исследования с другими СИОЗС, такими как сертралин или пароксетин, позволят определить оптимальный препарат для коррекции тревожной тахикардии. Данные исследования вносят вклад в понимание сердечно-сосудистых эффектов эсциталопрама и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения его роли в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с тревожными расстройствами.

Заключение

Эсциталопрам эффективно снижает ЧСС у пациентов с тревожным расстройством, помогая корректировать тахикардию независимо от возраста и пола. Безопасность дозы подтверждена отсутствием брадикардии. Вариабельность ответа требует мониторинга ЧСС, особенно у пожилых, а пульсоксиметрия — доступный метод контроля. Исследование подчеркивает роль междисциплинарного подхода в кардиологии и психиатрии. Необходимы проспективные исследования для изучения долгосрочных эффектов и механизмов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Stein DJ, Scott KM, de Jonge P, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):127–136. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein>
- Karlsen HR, Matejschek F, Saksvik-Lehouillier I, Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: a narrative review of current status and conflicting find-

ings. *Health Psychol Open*. 2021;8(1):2055102920987462. <https://doi.org/10.1177/2055102920987462>

3. Civieri G, Abohashem S, Grewal SS, Aldosoky W, Qamar I, Hanlon E, et al. Anxiety and depression associated with increased cardiovascular disease risk through accelerated development of risk factors. *JACC Adv*. 2024;3(9):101208. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101208>

4. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)

5. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(2):89–104. <https://doi.org/10.1503/jpn.140217>

6. Wang Z, Lu H, Li Y, Huang S, Zhang M, Wen Y, et al. Exploring the correlation between cardiovascular adverse events and antidepressant use: a retrospective pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *J Affect Disord*. 2024;367:96–108. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.161>

7. Shin C, Jeon SW, Lee SH, Pae CU, Hong N, Lim HK, et al. Efficacy and safety of escitalopram, desvenlafaxine, and vortioxetine in the acute treatment of anxious depression: a randomized rater-blinded 6-week clinical trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(1):135–146. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.135>

8. Alvares GA, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(2):89–104. <https://doi.org/10.1503/jpn.140217>

9. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(4):175–184. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000162>

10. Peixoto MF, Cesaretti M, Hood SD, Tavares A. Effects of SSRI medication on heart rate and blood pressure in individuals with hypertension and depression. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(5):428–433. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1501058>

11. Eichentopf L, Hiemke C, Conca A, Engelmann J, Gerlach M, Havemann-Reinecke U, et al. Systematic review and

meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy. *Front Psychiatry*. 2022;13:972141 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.972141>

12. Grzenda A, Siddarth P, Laird KT, Yeargin J, Lavretsky H. Transcriptomic signatures of treatment response to the combination of escitalopram and memantine or placebo in late-life depression. *Mol Psychiatry*. 2021;26(9):5171–5179. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0752-2>

Вклад авторов

А. В. Мартыненко — разработка дизайна исследования, сбор, статистическая обработка, интерпретация данных, научное редактирование; С. С. Алиев — сбор, анализ, написание текста рукописи. Оба автора прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

A. V. Martynenko — research design, data collection, statistical analysis, data interpretation, scientific editing of the manuscript; S. S. Aliev — data collection, analysis, manuscript writing. Both authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Мартыненко Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-терапевт, гериатр ООО «Многофункциональный медицинский центр» М-clinic, ORCID: 0000-0002-5068-9753, e-mail: docalex120@gmail.com;

Алиев Сохибджон Садикджонович — врач-психотерапевт ООО «Многофункциональный медицинский центр» М-clinic, ORCID: 0009-0009-1312-2799, e-mail: soha_94@mail.ru.

Author information

Aleksandr V. Martynenko, MD, PhD, Physician, Geriatrician, M-clinic “Multifunctional Medical Center” LLC, ORCID: 0000-0002-5068-9753, e-mail: docalex120@gmail.com;

Sokhibdjon S. Aliev, MD, Psychotherapist, M-clinic “Multifunctional Medical Center” LLC, ORCID: 0009-0009-1312-2799, e-mail: soha_94@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.831-07-08



Задняя обратимая энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение (клинический случай)

П. С. Дынин, А. В. Рубан, Н. М. Родюков,
Е. И. Шерматюк, Н. В. Цыган, М. М. Одинак,
А. Ю. Емелин, И. В. Литвиненко

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дынин Павел Сергеевич,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Минобороны РФ,
ул. Лесной проспект, 2 к. 2Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: pavdynin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
12.05.25 и принята к печати 03.08.25.

Резюме

Цель исследования — проанализировать клинические особенности синдрома задней обратимой энцефалопатии. **Материалы и методы.** Проведены анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной литературы по особенностям патогенеза, клиническим проявлениям и лечению задней обратимой энцефалопатии. **Результаты.** Рассмотрены основные факторы риска, этиология и дифференциальная диагностика данного синдрома. Представлено клиническое наблюдение пациента с задней обратимой энцефалопатией, дебютировавшей на фоне артериальной гипертензии. **Заключение.** В силу редкой встречаемости доступность сведений о патогенезе, клинике, дифференциальной диагностике и лечению задней обратимой энцефалопатии остается невысокой. Совершенствование дифференцированного выбора специалистом методов инструментальной диагностики, в частности магнитно-резонансной томографии, способствует улучшению выявления и дифференциальной диагностики данного заболевания. Часто наблюдается спонтанный регресс клинических проявлений заболевания, однако существуют случаи необратимой задней энцефалопатии.

Ключевые слова: синдром задней обратимой энцефалопатии, вазогенный отек, головная боль, психические нарушения, эпилептический приступ

Для цитирования: Дынин П. С., Рубан А. В., Родюков Н. М., Шерматюк Е. И., Цыган Н. В., Одинак М. М., Емелин А. Ю., Литвиненко И. В. Задняя обратимая энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение (клинический случай). Артериальная гипертензия. 2025;31(5):467–475. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2523>. EDN: AQASFY

Posterior reversible encephalopathy: manifestations, diagnosis, treatment (clinical case)

P. S. Dynin, A. V. Ruban, N. M. Rodyukov,
E. I. Shermatyuk, N. V. Tsygan, M. M. Odinak,
A. Yu. Emelin, I. V. Litvinenko
Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Pavel S. Dynin,
Kirov Military Medical Academy,
2-2B Lesnoy av., St Petersburg,
194044 Russia.
E-mail: pavdynin@yandex.ru

Received 12 May 2025;
accepted 3 August 2025.

Abstract

Objective. To analyse the clinical features of posterior reversible encephalopathy syndrome. **Design and methods.** We carried out analysis and systematisation of national and international literature on the pathogenesis, clinical manifestations and treatment of posterior reversible encephalopathy. **Results.** The main risk factors, etiology and differential diagnosis of this syndrome are considered. A clinical case of posterior reversible encephalopathy manifested in a patient with hypertension is presented. **Conclusions.** Due to its rare occurrence, the information on the pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and treatment of posterior reversible encephalopathy remains scarce. Advancements in diagnostic methods, in particular magnetic resonance imaging, contribute to better detection and differentiation of this disease. Spontaneous regression of clinical manifestations of the disease is often observed, but irreversible cases can occur.

Key words: posterior reversible encephalopathy syndrome, vasogenic edema, headache, psychiatric disorders, epileptic seizure

For citation: Dynin PS, Ruban AV, Rodyukov NM, Shermatyuk EI, Tsygan NV, Odinak MM, Emelin AY, Litvinenko IV. Posterior reversible encephalopathy: manifestations, diagnosis, treatment (clinical case). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(5):467-475. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2523>. EDN: AQASFY

Введение

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES — posterior reversible encephalopathy syndrome) — это остро/подостро развивающаяся энцефалопатия, ассоциированная с МР-признаками подкоркового вазогенного отека преимущественно в теменно-затылочной области [1]. Термин «обратимая» в данном случае указывает на спонтанное разрешение возникших неврологических нарушений во временном промежутке от нескольких часов до 7–8 дней [2]. PRES является многофакторным синдромом (табл. 1, адаптировано из [3]). Частыми триггерами развития PRES являются преэклампсия, химиотерапия, острые гломерулонефриты и артериальная гипертензия. При этом гломерулонефри-

ты ассоциированы с увеличением заболеваемости у детей, а артериальная гипертензия — у взрослых старше 20 лет [2].

Патогенез PRES неоднозначен, в связи с чем на сегодняшний день существует несколько теорий развития данного синдрома. Одна из них рассматривает нарушение ауторегуляции мозгового кровотока с увеличением проницаемости сосудов, повреждением гематоэнцефалического барьера и развитием вторичного вазогенного отека вследствие быстро нарастающего уровня артериального давления [4]. Однако позднее было выявлено, что данный синдром возникает и у пациентов с нормотензией. В связи с этим была предложена гипотеза о первичной роли эндотелиальной дисфункции как

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Заболевания, синдромы и состояния	Лекарственные и наркотические средства
<ul style="list-style-type: none"> - Артериальная гипертензия; - Инфекционные заболевания (сепсис, синдром системной воспалительной реакции); - Заболевания почек (острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность); - Гематологические заболевания (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения и лимфомы, серповидноклеточная анемия); - Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, аутоиммунные васкулиты); - Трансплантация костного мозга или других органов; - Синдром Гийена–Барре; - Уремический синдром; - Эклампсия/преэклампсия; - Порфирия; - Переливание крови; - Гиперкальциемия, гипомагниемия 	<ul style="list-style-type: none"> - Наркотики (амфетамин, кокаин, мефедрон); - Высокие дозы стероидов (метилпреднизолон); - Ингибиторы тирозинкиназы (пазотаниб, сорафениб, сунитиниб); - Химиотерапия (цитарабин, цисплатин, гемцитабин, оксалиплатин, бевацизумаб, фторпиримидин, тиазофуридин, ипилимумаб, талидомид, апатиниб); - Иммунодепрессанты (циклоспорин А, такролимус, метотрексат, сиролимус); - Воздействие контрастного вещества (коронарная или церебральная ангиография); - Отмена антигипертензивных средств; - Внутривенное лечение иммуноглобулином; - ЗН-терапия при субарахноидальном кровоизлиянии (профилактика и лечение церебрального вазоспазма с гиперволемией, гипертензией и гемодилуцией); - Эритропоэтин; - Индинавир; - Ивабрадин

ключевого звена патофизиологического механизма развития данного синдрома [5]. Также выделяют иммуногенную теорию, описывающую Т-клеточную активацию и цитокин-опосредованное повреждение эндотелия, и нейропептидную теорию, связанную с избытком выделения эндотелина, простаглицина и тромбоксана А₂ в мозговом кровотоке [6].

Диагностика синдрома основана на оценке кагнамнеза, а также результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ). Типичными клиническими проявлениями данного синдрома являются судороги, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения, а также часто предшествующая развитию данного синдрома артериальная гипертензия [6]. МРТ является золотым стандартом в диагностике PRES. Для него характерно поражение теменно-затылочной области в большей степени, реже отмечается вовлечение в патологический процесс височной и лобной долей [7, 8]. Определяемые МР-изменения гиперинтенсивны на T2-ВИ (T2-взвешенных изображениях), а также на FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery — последовательность МРТ «инверсия–восстановление» с подавлением сигнала от свободной жидкости) и соответствуют развитию вазогенного отека, который зачастую охватывает белое вещество полушарий,

однако поражение серого вещества также возможно [9].

Клиническая картина синдрома задней обратимой энцефалопатии не имеет четких утвержденных критериев. При этом его проявления сходны с симптомами многих заболеваний. Так, дифференциальная диагностика PRES включает ряд как часто встречающихся, так и более редких нозологий (табл. 2, адаптировано из [6]). Важно учитывать, что энцефалопатия в рамках данного синдрома не всегда является задней и обратимой [10]. В исследовании P. R. Pereira и соавторов (2015) представлено 14 случаев PRES, среди которых вовлечение в патологический процесс лобных отделов отмечено в 64,2 %, а мозжечка — в 42,8 % [10]. Помимо этого, описаны случаи необратимого PRES, сопровождающегося инвалидизацией пациентов или летальным исходом [11]. Так, термины «задняя» и «обратимая» лишь отчасти соответствуют проявлениям данного синдрома [10, 11].

Лечение данного синдрома заключается в подборе симптоматической терапии, на фоне чего достигается полное разрешение клинических проявлений [12]. Фармакотерапия включает антигипертензивные и противоэпилептические препараты в сочетании с исключением провоцирующего фак-

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Распространенные заболевания	Редкие заболевания
<ul style="list-style-type: none"> - Первичная/вторичная головная боль; - Цереброваскулярная болезнь; - Острый рассеянный энцефаломиелит; - Токсическая энцефалопатия; - Метаболическая энцефалопатия; - Инфекционные энцефалиты; - Эклампсия 	<ul style="list-style-type: none"> - Эпилептический статус; - Злокачественные новообразования; - Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; - Паранеопластические энцефалиты; - Аутоиммунные энцефалиты; - HELLP синдром; - CADASIL; - Осмотический демиелинизирующий синдром; - Радиационное воздействие

Примечание: HELLP — H (hemolysis) – гемолиз, EL (elevated liver enzymes) — повышение активности ферментов печени, LP (low platelet count) — тромбоцитопения; CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

тора. Однако стоит учитывать, что на сегодняшний день отсутствует утвержденная тактика лечения PRES с применением противоэпилептических препаратов [1]. В большинстве случаев прогноз заболевания остается благоприятным, и наблюдается полное клиническое выздоровление [13].

Цель исследования — проанализировать клинические особенности синдрома задней обратимой энцефалопатии.

Материалы и методы

Проведены анализ и систематизация данных отечественной и зарубежной литературы по особенностям патогенеза, клиническим проявлениям и лечению задней обратимой энцефалопатии.

Клинический случай

Пациент Х., 48 лет, поступил в многопрофильный стационар, жалоб на момент осмотра не предъявлял ввиду дезориентированности во времени, пространстве и собственной личности.

Анамнез: за две недели до дебюта заболевания в многопрофильном стационаре пациенту был установлен диагноз «Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия 1-й степени». Была рекомендована антигипертензивная терапия, эналаприл 5 мг 1 раз в день. Через неделю пациент стал отмечать повышение систолического артериального давления до 170 мм рт. ст. на фоне проводимого лечения. Через день отметил повышение температуры тела до 38,5 °С и возникновение головной боли. На следующий день симптомы сохранялись. Вечером того же дня выпил бокал вина, при этом, со слов родственников, алкоголем он

не злоупотреблял. На следующий день стал растерянным, путался в словах, отмечались эмоциональная лабильность, элементы агрессии, беспричинный смех. В течение двух следующих дней симптомы сохранялись, а также отмечалось нарушение кратковременной памяти. На следующий день развилась дезориентация, застывал при выполнении различных действий и смотрел в одну точку, не мог самостоятельно одеться и обуться, не мог пользоваться телефоном. На следующий день госпитализирован в многопрофильный стационар, где была выполнена компьютерная томография (КТ) головы — без патологии, МРТ головного мозга не выполнялось ввиду психомоторного возбуждения. При поступлении консультирован психиатром, установлен диагноз: «Острый психоз». Через два дня отмечалось появление ранее отсутствующей очаговой неврологической симптоматики в виде птоза правого века, нарушения функции тазовых органов по типу периодического недержания. По результатам повторной консультации психиатра установлен диагноз: «Сумеречное помрачение сознания». Через день переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, выполнена люмбальная пункция (белок 0,21 г/л, цитоз 1 кл). По результатам осмотра неврологом установлен диагноз: «Острый диссеминированный энцефаломиелит», вследствие чего проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно, 5 сеансов — без эффекта, а также антигипертензивная терапия лозартаном 100 мг 2 раза в день. Позднее пациенту выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, по данным которой определялись МР-признаки поражения коры больших полушарий в теменно-затылочных

областях. В связи с этим пациенту был установлен диагноз: «Энцефалит неуточненный. Психоорганический синдром. Сумеречное помрачение сознания. Двухсторонняя пирамидная недостаточность». В следующие сутки пациент был переведен в неврологический стационар.

Неврологический статус при поступлении: дезориентация в пространстве, времени и собственной личности, контакт с пациентом затруднен, на вопросы не отвечает, команды не выполняет. Флуктуация качественного уровня сознания в течение суток: от возможности односложно ответить на вопрос и выполнить простую команду до апатии с эпизодами галлюцинаторных феноменов и спонтанного смеха. Глазные щели сужены, D > S. Энофтальм слева. Преходящее расходящееся косоглазие за счет отведения левого глаза вниз и кнаружи, исчезает при обращении к пациенту. Предъявляет расстройства поверхностной чувствительности в области лица в виде двухсторонней гиперестезии, реагируя болевой гримасой. Точки выхода ветвей тройничного нерва болезненные с обеих сторон. Рефлексы орального автоматизма (Бехтерева, Маринеску–Радовичи справа). Мышечный тонус в конечностях диффузно снижен, D = S. Феномен противодержания в конечностях. Глубокие рефлексы с рук и ног живые, S > D. Патологические пирамидные кистевые рефлексы (Россолимо, Якобсона–Ласка с обеих сторон). Патологические пирамидные стопные рефлексы (Бабинского, Гиршберга, Чеддока, Гроссмана справа, непостоянный рефлекс Бабинского слева). Поверхностные брюшные рефлексы низкие, быстро истощаются, D = S. Предъявляет нарушение поверхностной чувствительности в виде диффузной гиперестезии. Определяются менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, ладьевидный живот, симптом Керера, симптом Менделя, симптом Мондонеци, симптом скуловой Бехтерева, симптом Синьорелли). В остальном — без патологии.

С учетом сочетания флуктуаций качественных характеристик сознания с очаговой симптоматикой проводился дифференциальный диагноз с аутоиммунным лимбическим (анти-NMDA) энцефалитом, возможной вирусной и бактериальной природой заболевания, паранеопластическими процессами с вовлечением центральной нервной системы, в связи с чем выполнены нижепредставленные исследования. Результаты лабораторного обследования: в биохимическом анализе крови определяется повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 107,5 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). Проведен анализ крови на наличие ДНК возбудителей инфекционных заболеваний (цитомегаловирус (CMV), вирус гепатита С 1 и 2 (HCV1, 2), токсоплазма *Toxoplasma gondii*, вирус Эпштейна–Барр (EBV), вирус герпе-

са человека 6-го типа (HHV6), корь) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Результат анализа ликвора на наличие ДНК возбудителей инфекционных заболеваний (CMV, HCV 1,2, *Toxoplasma gondii*, EBV, HHV 6) методом ПЦР — отрицательный; бактериологического анализа ликвора — отрицательный; анализа антител к NMDA-рецептору в ликворе — отрицательный. Определение антинейрональных антител методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (ИРИФ): результат отрицательный. Иммунологический анализ крови (клеточный): у обследуемого пациента количественных нарушений со стороны основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и натуральных киллерных клеток не выявлено. При оценке малых субпопуляций лимфоцитов отмечается небольшое повышение процента активированных HLA-DR+Т-лимфоцитов (CD3+ HLA-DR+ — 12,9 %) и активированных HLA-DR+ NK-клеток (CD56+ HLA-DR+ — 3,1 %), а также небольшое снижение относительного и абсолютного количества активированных В-клеток (CD3-CD25+ — 0,2 %/0,01 × 10⁹/л) и Т-клеток с экспрессией маркера натуральных киллерных клеток CD56 (CD3+CD56+ — 0,7 %/0,01 × 10⁹/л). Концентрация иммуноглобулинов классов А, G и М, уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови в пределах нормы.

Результаты инструментального обследования

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) определялись дезорганизация альфа-ритма, периодическая диффузная дизритмия, выраженные общезлобные изменения, без признаков очаговой и пароксизмальной активности в покое и при функциональных пробах. Отклонения в картине ЭЭГ имеет большинство пациентов с анти-NMDA-энцефалитом, однако вышеописанный полученный результат отсутствия антител к NMDA-рецептору в ликворе исключил данный диагноз. Кроме того, определенная диагностическая сложность была продиктована полученными результатами МРТ головного мозга в дебюте заболевания (рис. 1). Полученный результат показывал весьма значимое диффузное поражение белого вещества, по площади не ограниченное классическим вариантом задней обратимой энцефалопатии, более характерное для прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, церебральных артериопатий с субкортикальными (подкорковыми) инфарктами (CADASIL и CARASIL). Однако нижепредставленная последующая положительная нейровизуализационная и клиническая динамика (рис. 2), отсутствие транзиторных ишемических атак и лакунарных инфарктов исключили данные состояния как причину патологического процесса.

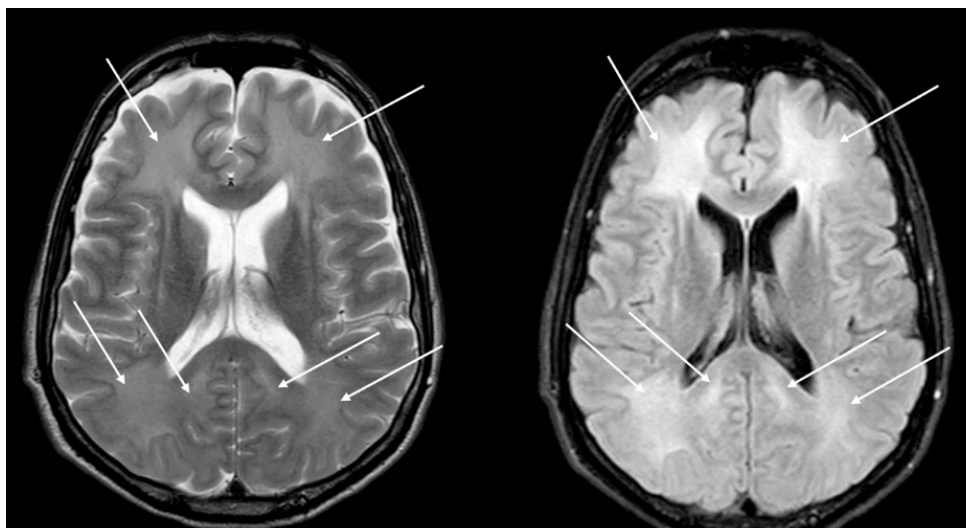


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента в дебюте заболевания

Примечание: А — аксиальный срез, МРТ T2-ВИ, признаки диффузного поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга; Б — аксиальный срез, МРТ FLAIR, признаки диффузного поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга.

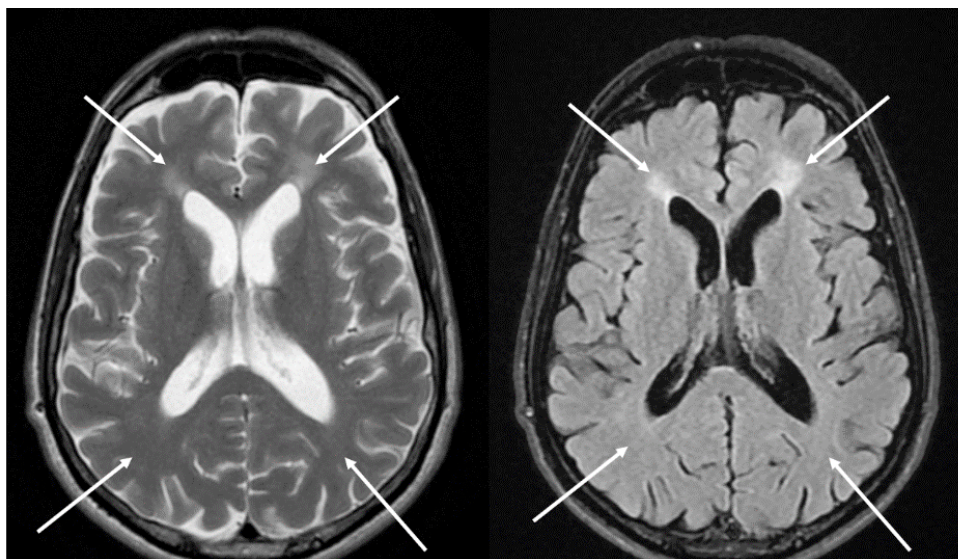


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента после регресса клинических проявлений

Примечание: А — аксиальный срез, МРТ T2-ВИ, признаки положительной динамики в виде регресса диффузного поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга; Б — аксиальный срез, МРТ FLAIR, признаки положительной динамики в виде регресса диффузного поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга.

В ходе проводимого лечения пациенту были выполнены внутривенные капельные инфузии раствора магния сульфата 25% через инфузомат со скоростью 6 мл/ч. Также была скорректирована антигипертензивная терапия (лозартан 100 мг/сут, торасемид 5 мг/сут). Наблюдалось постепенное улучшение по вышеописанным симптомам. Полный регресс клинических проявлений наблюдался

по прошествии шести месяцев от дебюта заболевания. Данные МРТ, выполненной после регресса клинической картины, также указывали на разрешение заболевания, что проявлялось отсутствием диффузного поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга (рис. 2).

На основании жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра, результатов лабораторно-

инструментального обследования пациенту был установлен диагноз: «Задняя обратимая энцефалопатия (PRES-синдром) с формированием двухсторонней симметричной лейкоэнцефалопатии и развитием синдрома спутанного сознания, двустороннего пирамидного синдрома, глазодвигательных нарушений и акинетического мутизма». Пациенту было рекомендовано ежедневно контролировать артериальное давление, а также продолжить постоянный прием антигипертензивных лекарственных средств.

Обсуждение

Представленный клинический случай показывает особенности развития задней обратимой энцефалопатии. Известно, что за две недели до дебюта заболевания пациенту диагностировали гипертоническую болезнь II стадии с повышением артериального давления 1-й степени, однако через неделю отмечалась уже артериальная гипертензия 2-й степени. Давность возникновения первых эпизодов повышения артериального давления у пациента до установления гипертонической болезни в многопрофильном стационаре неизвестна. Трудно утверждать, была ли предшествующая гипертензия ключевым фактором в развитии задней обратимой энцефалопатии, или она возникла и сохранялась позднее вследствие уже имеющейся эндотелиальной дисфункции, которая и привела к PRES. Однако в исследовании S. Racchiusa и соавторов (2019) отмечено, что артериальная гипертензия может сопутствовать PRES и быть одним из факторов риска ее возникновения в 20–60% случаев [6]. Ввиду этого не стоит забывать о важности исключения острой гипертонической энцефалопатии у пациентов с задней обратимой энцефалопатией [14].

Вариабельность клинических проявлений, обширное количество нозологий, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику, представляют значительные трудности для врача-невролога. Комплексное лабораторно-инструментальное обследование пациента и оценка клинических проявлений способствуют верной диагностике задней обратимой энцефалопатии и позволяют своевременно начать лечение. Как было отмечено выше, МРТ является золотым стандартом диагностики [7, 8]. Но важно учитывать, что гиперинтенсивность на T2-ВИ, а также на FLAIR МР-изображениях может отмечаться не только в затылочно-теменной области, но и в височной и лобной, а также в таламусе, базальных ганглиях, среднем мозге, мозжечке, мозолистом теле [7, 8]. Повышение уровня АЛТ до 107,5 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л) в биохимическом анализе крови, изменения в иммунологическом анализе крови, а также определяемая в крови методом ПЦР ДНК

вируса Эпштейна–Барр, вероятно, связано с перенесенным инфекционным мононуклеозом. Важно учитывать, что данная инфекция также могла стать одним из факторов риска возникновения задней обратимой энцефалопатии. В ходе обследования были исключены токсические и метаболические энцефалопатии, рассеянный склероз, заболевания спектра оптиконейромиелита, лейкоэнцефалиты различной этиологии, аутоиммунные энцефалиты, в том числе анти-NMDA-энцефалит. С учетом наличия в анамнезе эпизодов повышения артериального давления, острого развития характерной клинической картины энцефалопатии и МР-данных, гиперинтенсивный сигнал в теменно-затылочной области на T2-ВИ и FLAIR-последовательностях, исключения вышеперечисленных заболеваний и синдромов, а также неэффективности терапии системными глюкокортикостероидами в дебюте заболевания было выдвинуто предположение о синдроме задней обратимой энцефалопатии. Наблюдаемое усиление сигнала в области лобных долей на T2-ВИ и FLAIR МР-изображениях не противоречило диагнозу PRES и соответствовало нехарактерным особенностям клинической картины. А клинические проявления в виде пирамидного синдрома, эмоциональных флуктуаций, апатии, спонтанного смеха, эпизодов агрессивного поведения соответствовали поражению лобных отделов.

Ввиду отсутствия как отечественных, так и зарубежных утвержденных рекомендаций по лечению задней обратимой энцефалопатии, неоднозначной эффективности применения различных противоэpileптических препаратов, а также артериальной гипертензии у пациента на момент обследования предпочтительно было применение магния сульфата [15]. Спонтанный регресс клинических проявлений наблюдался по прошествии нескольких месяцев наблюдения за пациентом.

Таким образом, МР-картина в сочетании с клиническими проявлениями энцефалопатии при исключении сходных нозологий позволяет предполагать синдром задней обратимой энцефалопатии. Однако в данном случае PRES сопровождался нехарактерным вовлечением лобных долей. Отсутствие быстрого выраженного эффекта от проведенной терапии делает данный клинический случай особенным и подтверждает гипотезу, выдвинутую S. Legriel и соавторами (2012), что не каждый случай PRES обратим в течение нескольких дней или недель после дебюта заболевания [11].

Заключение

PRES — редкая форма энцефалопатии, обусловленная эндотелиальной дисфункцией с развитием вазогенного отека преимущественно в затылочно-

теменной области. Клинические проявления данного заболевания могут вызывать значительные трудности в его диагностике у врачей-неврологов и психиатров. Повышение информированности о данной нозологии будет способствовать ранней диагностике и назначению своевременной терапии, что также актуально для врачей-терапевтов и кардиологов ввиду часто выявляемой артериальной гипертензии, предшествующей возникновению PRES. Хотя на сегодняшний день существуют возможности установления диагноза задней обратимой энцефалопатии на ранних этапах, доказанные эффективные методы терапии и профилактики еще не разработаны. Обратимость задней энцефалопатии отмечается не во всех выявленных случаях, что указывает на существование определенных особенностей течения заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Barba L, Carrubba C, Spindler K, Weise CM, Sachs T, Foschi M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with antibiotic therapy: a case report and systematic review. *Neurol Sci.* 2024;45(9):4151–4159. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07545-1>
2. Ando Y, Ono Y, Sano A, Fujita N, Ono S. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review of the literature. *Internal Medicine.* 2022;61(2):135–141. <https://doi.org/10.2169/internal-medicine.7520-21>
3. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of Neurology.* 2017;264(8):1608–1616. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8377-8>
4. Bhangu JK, Javed K, Manshahia PK, Nahar S, Kanda S, Chatha U, et al. The association of hypertension with posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review. *Cureus.* 2023;15(12): e50620. <https://doi.org/10.7759/cureus.50620>
5. Gao B, Liu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316225>
6. Racchiusa S, Mormina E, Ax A, Musumeci O, Longo M, Granata F. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and infection: a systematic review of the literature. *Neurol Sci.* 2019;40(5):915–922. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3651-4>
7. Largeau B, Boels D, Victorri-Vigneau C, Cohen C, Salmon Gandonnière C, Ehrmann S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in clinical toxicology: a systematic review of published case reports. *Front Neurol.* 2020;10:1420. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01420>
8. Суржикова Е.В., Морозова Т.Г. Синдром задней обратимой энцефалопатии. *Смоленский медицинский альманах.* 2021;3:108–110.
Surzhikova EV, Morozova TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Smolensk Medical Almanac.* 2021;3:108–110. (In Russ.)
9. Srichawla BS, Fang T, Kipkorir V, Garcia-Dominguez MA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome following vaccination: analysis of the VAERS database and systematic review. *Annals of Medicine and Surgery.* 2024;86(3):1251–1260. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001407>
10. Pereira PR, Pinho J, Rodrigues M, Rocha J, Sousa F, Amorim J, et al. Clinical, imagiological and etiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2015;73(1):36–40. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140176>
11. Legriell S, Schraub O, Azoulay E, Hantson P, Magalhaes E, Coquet I, et al. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PLoS One.* 2012;7(9): e44534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044534>
12. Orlando C, Milani GP, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Lava SAG, Wytttenbach R, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with acute postinfectious glomerulonephritis: systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(4):833–841. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05244-z>
13. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Mailey K, Ropert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol.* 2011;6(4):253–258. <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0201-x>
14. Корнилов Б. Н., Чугунова С. А., Попов М. М., Фёдоров Н. Н. Клинический случай синдрома задней обратимой энцефалопатии у пациентки молодого возраста. *Практическая медицина.* 2021;19(5):82–86.
Kornilov BN, Chugunova SA, Popov MM, Fedorov NN. Clinical case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a young female patient. *Practical Medicine.* 2021;19(5):82–86. (In Russ.)
15. Pandita A, Lehmann DF. Magnesium sulfate treatment correlates with improved neurological function in posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): report of a case. *Neurologist.* 2018;23(2):65–66. <https://doi.org/10.1097/NRL.000000000000174>

Вклад авторов

П. С. Дынин — научный руководитель, создание дизайна клинического случая, редактирование рукописи; А. В. Рубан — написание текста рукописи, анализ и обобщение данных литературы; Н. М. Родюков — написание текста рукописи, анализ и обобщение данных литературы; Е. И. Шерматюк — работа с графическим материалом, разработка таблиц; Н. В. Цыган — критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после подачи рукописи на рассмотрение); М. М. Одинак — редактирование рукописи; А. Ю. Емелин — редактирование рукописи; И. В. Литвиненко — критический пересмотр текста рукописи (включая этапы до или после подачи рукописи на рассмотрение). Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contribution

P. S. Dynin — scientific supervision, clinical case design, manuscript editing; A. V. Ruban — manuscript writing, literature data analysis and synthesis; N. M. Rodyukov — manuscript writing, literature data analysis and synthesis; E. I. Shermatyuk — graphic design, tables drafting and editing; N. V. Tsygan — critical revision of the manuscript (including pre- and post-submission stages); M. M. Odinak — manuscript editing; A. Yu. Emelin — manuscript editing; I. V. Litvinenko — critical revision of the manuscript (including pre- and post-submission stages). All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Павел Сергеевич Дынин — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА

им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0000-0001-5006-8394, e-mail: pavdynin@yandex.ru;

Артём Валерьевич Рубан — преподаватель отдела Центра тактической медицины ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0009-0007-6806-8115, e-mail: tem13072002@gmail.com;

Евгений Игоревич Шерматюк — старший ординатор неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-4163-1701, e-mail: sherma1@mail.ru;

Никита Максимович Родюков — врач-терапевт, ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0009-0004-1819-6686, e-mail: nik.rodyukoff@mail.ru;

Николай Васильевич Цыган — доктор медицинских наук, профессор заместитель начальника кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com;

Мирослав Михайлович Одинак — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Андрей Юрьевич Емелин — доктор медицинских наук, профессор, кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-4723-802X, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Игорь Вячеславович Литвиненко — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ, главный невролог МО РФ, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru.

Author information

Pavel S. Dynin, MD, PhD, Lecturer, Department of Nervous System Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-5006-8394, e-mail: pavdynin@yandex.ru;

Artem V. Ruban, MD, Lecturer, Department of Tactical Medicine, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0009-0007-6806-8115, e-mail: tem13072002@gmail.com;

Evgeny I. Shermatyuk, MD, Senior Resident, Neurology Department, Department and Clinic of Nervous System Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-4163-1701, e-mail: sherma1@mail.ru;

Nikita M. Rodyukov, MD, General Practitioner, Kirov Military Medical Academy. Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0009-0004-1819-6686, e-mail: nik.rodyukoff@mail.ru;

Nikolay V. Tsygan, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head, Department of Nervous System Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com;

Miroslav M. Odinak, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Nervous System Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Andrey Yu. Emelin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Nervous System Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-4723-802X, e-mail: emelinand@rambler.ru;

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, Chief Neurologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru.

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

К рассмотрению принимаются материалы в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить «сопроводительное письмо» (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала А. О. Конради.

В единый файл «Сопроводительное письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или препубликации (препринт).

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи.**

Отдельно готовится информационный файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Он должен содержать: титульный лист рукописи, информацию об авторах, информацию о конфликте интересов/финансировании, информацию о грантах, информацию и соблюдение этических норм при проведении исследования, информацию о перекрывающихся публикациях (при наличии). Использование в статье любого материала, обозначенного значком копирайта, должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя, для всех клинических исследований информацию о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом

публичном регистре клинических исследований, количество слов в статье, подготовленной для «слепого» рецензирования без учета резюме, количество таблиц и рисунков.

Отсутствие информационного файла или неполный текст являются основаниями для отказа в приеме рукописи к рассмотрению.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» предъявляет следующие требования к объему рукописи (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы).

1. Оригинальные статьи — до 3000 слов, до 15 источников литературы. Резюме — до 300 слов.

2. Обзоры литературы — до 4500 слов, до 50 источников литературы, неструктурированное резюме — до 150 слов.

3. Клинический случай — до 3000 слов, до 15 источников литературы, неструктурированное резюме — 100–250 слов.

4. Мнение по проблеме — до 2500 слов, до 15 источников литературы.

Для статей типа «обзор литературы» или «клинический случай» при количестве соавторов 5 и более журнал имеет право отказывать в публикации. Это требование не относится к крупным исследованиям, оригинальным статьям, клиническим рекомендациям, меморандумам, советам экспертов, согласованным мнениям группы ученых.

Текст должен быть набран черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным интервалом 1,5, с полями не менее 20 мм.

1. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

2. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

3. Рукописи, не оформленные в соответствии с правилами, не рассматриваются.

4. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Загрузка статьи на сайт журнала

<https://htn.almazovcentre.ru/jour>

осуществляется через опцию «Отправить статью».