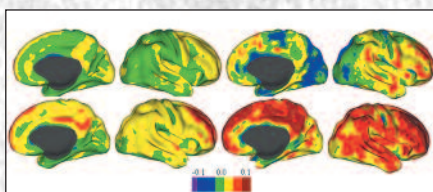
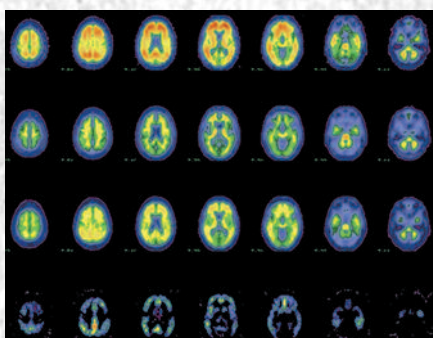


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Циклоспорин в лечении тяжелых форм миастении
- Роботизированная механотерапия в ранней реабилитации больных с инсультом
- Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе
- Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии
- Послеоперационная когнитивная дисфункция и цитиколин

Экспериментальная неврология

- Изменения в nigrostriатной системе мозга при ротеноновом паркинсонизме

Технологии

- Технологии диагностики латентной стадии нейродегенерации

Клинический разбор

- Синдром ригидного позвоночника

Научный обзор

- Генетика наследственных форм дистонии

Кафедра

- I Национальная олимпиада по неврологии для студентов старших курсов медицинских вузов страны «Будущие неврологи XXI века»



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 14635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин.

Активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: июнь 2013.

Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

Главный редактор

З.А. Сулина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян Н.Н. Боголепов
Ю.Я. Варакин Т.С. Гулевская
И.А. Завалишин А.С. Кадыков
Л.А. Калашникова В.Н. Корниенко
В.Г. Скребицкий М.М. Танащян
Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская А.И. Григорьев
М.Ф. Исмагилов Е.И. Гусев
Л.Б. Лихтерман С.А. Лимборская
К.В. Лядов В.В. Машин
М.М. Одинак П.И. Пилипенко
С.В. Прокопенко В.И. Скворцова
А.А. Скоромец А.И. Федин
И.Д. Столяров Л.А. Черникова
Л.Г. Хаспеков В.И. Шмырев
В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 7. № 2 2013
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН и ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент: В.Б. Тараторкин. Генеральный директор: Е.М. Акимова,

отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел./факс: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.ru Плата с аспирантов за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз. Подписка в редакции – см. с. 65. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рисунки 2 и 4 из статьи С.Н. Иллариошкина, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотовой (с. 40-41).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Роль циклоспорина в лечении тяжелых форм миастении:
клиническое исследование 51 больного

*Н.И. Щербакова, Е.М. Павлова, В.Б. Ланцова, Н.Г. Савицкая, Э.В. Павлов, И.Г. Ретинская, В.Н. Закутняя –
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва)*

Роботизированная механотерапия с использованием
тренажера MOTOmed letto2 в комплексной ранней реабилитации
больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии

11

*П.Р. Проказова, М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина, Г.И. Куцневич, Е.В. Гнедовская, Л.А. Попова –
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе

16

*А.А. Рязанцева, В.М. Алифирова, С.А. Иванова, А.С. Бойко, Н.М. Кротенко – ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России; ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья»
Сибирского отделения РАМН (Томск)*

Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии 20

В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень – Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Цитиколин в профилактике послеоперационной
когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии

27

*А.М. Овезов, М.А. Лобов, Е.Д. Надькина, П.С. Мятчин, М.В. Пантелеева, А.В. Князев – ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»*

Изменения в нигростриатных образованиях мозга при моделировании паркинсонизма, индуцированного ротеноном
(количественное иммуноморфологическое исследование)

Д.Н. Воронков, Ю.В. Дикалова, Р.М. Худоерков, Н.Г. Ямщикова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса

*С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);
Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета (Сент-Луис, США)*

Новый аллельный вариант синдрома ригидного позвоночника

Е.Л. Дадали, В.А. Кадникова, И.В. Шаркова, А.В. Поляков – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Генетика наследственных форм дистонии

М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

I Национальная олимпиада по неврологии для студентов старших курсов медицинских вузов страны «Будущие неврологи XXI века»

Е.В. Гнедовская

Роль циклоспорина в лечении тяжелых форм миастении: клиническое исследование 51 больного

Н.И. Щербакова, Е.М. Павлова, В.Б. Ланцова, Н.Г. Савицкая,
Э.В. Павлов, И.Г. Ретинская, В.Н. Закутняя

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва)

Около 15–20% пациентов с миастенией рефрактерны к стандартной стероидной терапии. Настоящее исследование посвящено оценке эффективности и анализу алгоритма применения нового иммуносупрессанта природного происхождения – циклоспорина А – в лечении тяжелых рефрактерных форм миастении. В работе впервые на большой группе пациентов с миастенией (51 больной, заболевший в возрасте от 5 до 80 лет) изучены механизмы воздействия циклоспорина (препарат сандиммун внутрь в дозе 2,5–5 мг/кг) на основные звенья нервно-мышечной передачи, представлены новые доказательства избирательной иммуномодулирующей активности циклоспорина, без угнетения всей иммунной системы больного. Установлены высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при разных патогенетических подтипах миастении. Циклоспорин может быть рекомендован при рефрактерной стероидзависимой миастении, а также при комбинации миастении с тимомой, аутоиммунными заболеваниями и вирусными иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: циклоспорин А, рефрактерная стероидзависимая миастения, миастенические кризы, лечение

Применение цитотоксических иммуносупрессантов в лечении больных миастенией вытекает из современных представлений о роли аутоагрессии в развитии патологического процесса при этом заболевании [1, 3–7]. С тех пор как в 70-е годы XX века были получены прямые доказательства предотвращения развития экспериментальной аутоиммунной миастении у животных при применении ряда цитостатических иммуносупрессантов [5] и показана возможность уменьшения количества антител под влиянием ряда из них [16], началась «эра» иммуносупрессивного лечения миастении.

Основные перспективы современной иммуносупрессивной терапии миастении связываются с иммуносупрессантами природного происхождения. Циклоспорин А, описанный еще в 1976 г. как противогрибковый антибиотик – циклический эндекапептид, выделяемый из грибовок «*Tolurocladum inflatum*» и привлечший к себе внимание благодаря иммуносупрессорным свойствам, является на сегодняшний день важнейшим для клиники иммуномодулятором, избирательно воздействующим на клеточную иммунную систему [6, 7, 10–15, 17–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности циклоспорина у больных миастенией, уточнение показаний к его назначению и определение места данного препарата в системе поэтапной патогенетической терапии заболевания.

Пациенты и методы исследования

Группу исследования составили 51 больной с генерализованной формой миастении, средний возраст $28,2 \pm 18,1$ лет,

соотношение мужчин и женщин 1:3. Сочетание миастении с тимомой наблюдалось в 9,8% случаев (5 пациентов), ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями – в 11,7% (6 случаев): аутоиммунный тиреозит, системный геморрагический васкулит, системная красная волчанка (СКВ), вирусный гепатит С, хронический рецидивирующий вирус простого герпеса, апластическая анемия. По дебюту заболевания 43,1% пациентов относились к группе детской и юношеской миастении с началом миастении в возрасте от 5 до 17 лет; 33,3% случаев дебютировали в возрасте 18–40 лет, 15,6% – в интервале от 40 до 60 и 7,8% – от 60 до 80 лет (рис. 1).

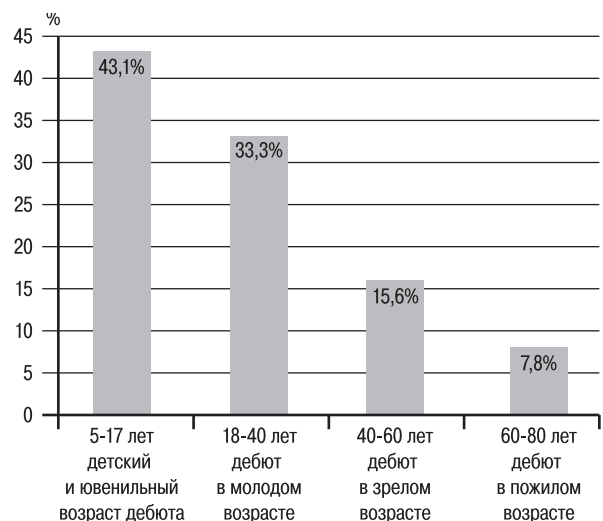


рис. 1: Распределение больных по возрасту дебюта заболевания.

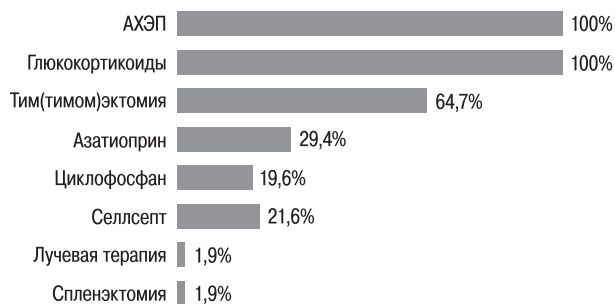


рис. 2: Частота применения различных видов патогенетической терапии в исследуемой группе больных перед началом лечения циклоспорином.

Все больные имели длительную историю лечения заболевания – от 3 до 20 лет, которая включала общепринятые виды фармакотерапии и хирургического лечения миастении: антихолинэстеразные препараты (АХЭП) – 100%, глюкокортикостероидные препараты (ГКС) – 100%, тим(тимом)эктомию (ТТЭ) – 64,7%. В ряде случаев больным уже проводились попытки назначения других цитостатических иммуносупрессантов: азатиоприн – 29,4% случаев, циклофосфан – 19,6%, микофенолата мофетил (селлсепт) – 21,6%. В двух случаях дополнительно проводились лучевая терапия на область вилочковой железы и спленэктомия (по 1,9% соответственно) (рис. 2).

Для изучения концентрации антител (АТ) к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) и специфической мышечной тирозинкиназе (МТК) использовали радиоиммунологический метод исследования. У большинства больных (74,6%) в сыворотке выявлялись АТ к АХР (АХР-позитивная группа), средние значения титра составили $14,2 \pm 11,7$ нмоль/л (при норме до 0,5 нмоль/л). В 17,6% случаях АТ к АХР не выявлялись, но обнаруживались АТ к МТК постсинаптической мембраны ($1,43 \pm 0,27$ нмоль/л при норме до 0,05 нмоль/л) – МТК-позитивная группа. Дважды негативными (по АХР и МТК), т.е. истинно серонегативными, были 7,8% случаев (рис. 3).

Для оценки тяжести клинических проявлений миастении и их изменений на фоне лечения циклоспорином использовалась международная клиническая классификация [8]. В соответствии с ней выделяют ряд последовательных градаций тяжести – от 1-й степени (изолированная слабость окулярных мышц любой выраженности) до 5-й (кризисные

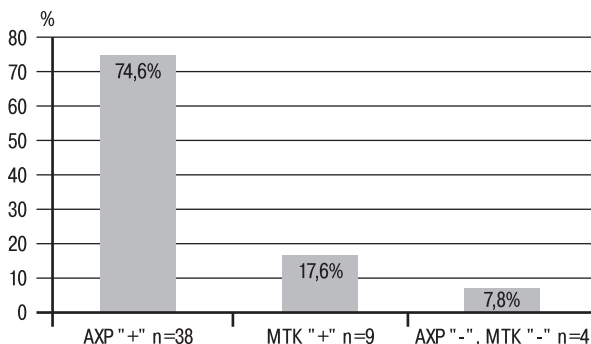


рис. 3: Распределение больных по иммуно-патогенетической форме миастении. АХР "+" – группа больных, в сыворотке которых выявлялись АТ к АХР; МТК "+" – группа больных, в сыворотке которых выявлялись АТ к МТК; АХР "-" МТК "-" – группа больных, у которых не удалось выявить АТ к АХР и МТК (дважды негативные, или истинно серонегативные больные миастенией). n – число больных.

состояния – интубация с или без механической вентиляции, использование зондового питания).

Анализ эффективности циклоспорина проводился по международной классификации клинического эффекта иммуносупрессивных препаратов [20]: «А» – стабильная полная ремиссия, «В» – медикаментозная (фармакологическая) ремиссия, «С» – легкие и минимальные проявления болезни, «D» – отсутствие изменений состояния на фоне лечения, «Е» – экзacerbации заболевания в период лечения, «F» – фатальный исход на фоне лечения.

Исследование влияния циклоспорина на нервно-мышечную передачу осуществлялось методом непрямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы на приборе "Нейромиан – МЕДИКОМ" (производства России, Таганрог).

Все больные принимали препарат сандиммун неорал (Novartis, Швейцария) в дозе 2,5–5 мг на 1 кг массы тела внутрь. Курс лечения проводился под контролем уровня креатинина, мочевины, билирубина, холестерина, печеночных ферментов, электролитов в крови, а также общего анализа крови. Устанавливался достоверный исходный уровень креатинина сыворотки в двух измерениях, предшествующих лечению (норма для мужчин: от 62 до 97 мкмоль/л, для женщин: от 53 до 80 мкмоль/л). Контроль креатинина осуществлялся с двухнедельными интервалами на протяжении первых 3 месяцев терапии, в дальнейшем – ежемесячно.

Результаты

Первое улучшение состояния в большинстве случаев отмечалось уже через 2 недели лечения. Максимальный клинический эффект был зарегистрирован к концу 3-го месяца терапии циклоспорином у 49 пациентов (96%). При этом степень тяжести течения изменялась от крайне тяжелой и неотложной (4–5) до средней и легкой (1–2). Как следует из данных, представленных на рис. 4, на фоне лече-

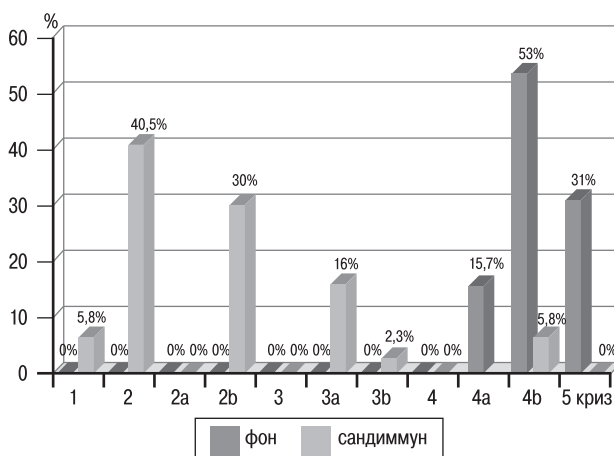


рис. 4: Распределение больных по степени тяжести миастении до начала лечения циклоспорином (фон) и через 6 месяцев лечения.

1 – глазная форма; 2–5 – генерализованная форма со слабостью окулярных мышц или без нее; 2 – легкая степень тяжести, 3 – средняя степень тяжести, 4 – тяжелая степень тяжести, 5 – неотложные состояния (кризы); а – преобладание слабости мышц туловища и (или) проксимальных мышц конечностей; б – преобладание слабости орофарингеальных мышц и (или) дыхательных мышц.

таблица 1: Изменение средних суточных доз ГКС на фоне лечения циклоспорином.

Изменение средней дозы ГКС (мг) на фоне лечения	1 группа АХР "+" n=38	2 группа МТК "+" n=9	3 группа АХР "-" МТК "-" n=4
Фоновая доза	65,9±13,7	67,8±18,4	64,8±11,4
1-й месяц приема	50,6±11,2	52,8±14,2	54,4±11,2
2-й месяц приема	42,2±9,8	48,4±12,6	44,6±12,6
3-й месяц приема	34,6±12,4	44,6±10,8	40,8±10,1
4-й месяц приема	26,8±10,9	38,4±16,8	36,9±19,2
5-й месяц приема	24,7±10,9	32,8±12,1	31,1±18,2
6-й месяц приема	16,4±13,4	32,6±16,4	24,8±12,6
Минимальная поддерживающая доза ГКС на циклоспориноне	6,1±4,8 (0-12 мг)	32,4±12,9 (24-40 мг)	16,8±11,3 (8-32 мг)

ния циклоспорином (сандиммуном) состояние пациентов существенно изменялось, трансформируясь из тяжелых и кризовых форм в средние и легкие генерализованные. В период лечения сандиммуном в 98% случаях полностью прекратили развиваться миастенические кризы.

По мере достижения клинического эффекта доза ГКС уменьшалась (табл. 1). Как видно из данной таблицы, прием сандиммуна давал возможность больным во всех группах существенно уменьшить средние суточные дозы ГКС до поддерживающих. Максимально снизили ГКС в АХР "+" группе, где конечная средняя суммарная доза ГКС составила 6,1±4,8 мг (от 0 до 12 мг). Больные МТК "+" группы и дважды серонегативные (АХР "-" МТК "-"), как правило, были более чувствительны к снижению ГКС, продолжая оставаться «стероидозависимыми» пациентами на протяжении всего периода лечения (32,4±12,9 мг и 16,8±11,3 мг соответственно).

На фоне лечения циклоспорином существенно уменьшалась потребность больных в приеме жизненно важных

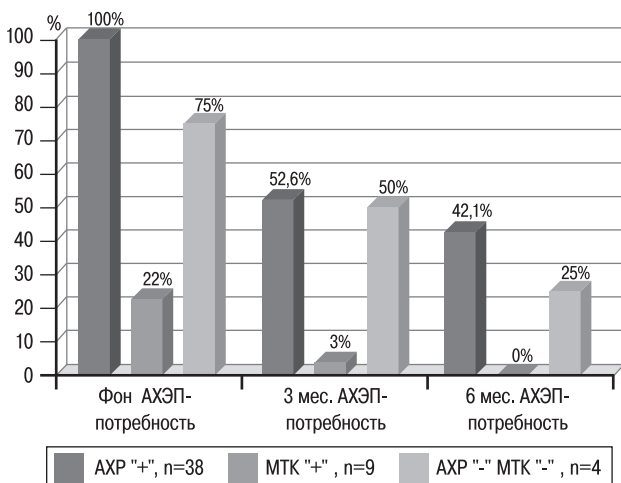


рис. 5: Изменение потребности в приеме жизненно важных АХЭП на фоне лечения циклоспорином.

По оси абсцисс – продолжительность лечения (фон – до лечения, 3 мес. и 6 мес. – через 3 и 6 месяцев лечения), по оси ординат – процент больных в каждой группе, принимающих калимин ежедневно.

таблица 2: Изменение течения миастении после курса лечения циклоспорином.

Изменение состояния на фоне лечения	АХР "+" n=38	МТК "+" n=9	АХР "-" МТК "-" n=4
«А» – стабильная полная ремиссия	3 (8,1%)	0	0
«В» – фармакологическая ремиссия	28 (75,6%)	5 (55,5%)	3 (75%)
«С» – улучшение с сохранением легких симптомов болезни	4 (10,4%)	4 (45,5%)	1 (25%)
«Д» – состояние не изменилось	2 (5,2%)	0	0
«Е» – эксацербации в период лечения	1 (2,6%)	6 (66,7%)	2 (50%)
«F» – летальный исход	1	0	0

Примечание: Цифрой обозначено абсолютное число больных, в скобках указана соответствующая процентная величина.

АХЭП. Так, если до начала курса лечения доля пациентов, нуждающихся в ежедневном приеме калимина, в группах АХР "+", МТК "+", АХР "-" МТК "-" составила 100%, 22% и 75% соответственно, то уже через 3 месяца лечения калимин принимали 52,6%, 3% и 50% больных в этих же группах соответственно. К шестому месяцу лечения потребность в АХЭП сохранялась у 42,1% больных в группе АХР «+» и 25% в группе АХР "-" МТК "-". Пациенты группы МТК "+", которые исходно отличались плохой чувствительностью к АХЭП (22%) имели слабо положительный и 78% – негативный эффект), через 6 месяцев лечения полностью отказались от приема калимина (рис. 5).

Изменение качества состояния больных на фоне курса лечения циклоспорином представлено в табл. 2. Как следует из таблицы, стабильная полная ремиссия и фармакологическая ремиссия («А», «В») достигались в группе АХР "+" у 8,1% и 75,6% больных соответственно. У больных группы МТК "+" и у дважды серонегативных пациентов преобладала фармакологическая ремиссия в 55,5% и 75% случаев соответственно, а некоторое улучшение («С») – в 45,5% и 25% случаев соответственно. В то же время при всех патогенетических формах случались эпизоды эксацербаций миастении («Е»), которые чаще всего были связаны попытками снижения дозы базисных ГКС-препаратов. Однако более склонными к эксацербациям были пациенты без АТ к АХР, пациенты в группе МТК "+" и дважды серонегативные больные. В то же время не все пациенты с повышенным титром АТ к АХР одинаково хорошо отвечали на циклоспорин. Обращали на себя внимание 2 случая с отсутствием изменений состояния, один из которых оказался фатальным. В обоих случаях негативного ответа на циклоспорин пациентками были молодые женщины 17 и 34 лет, течение заболевания у каждой из них осложнялось сопутствующим тяжелым коллагенозом – системным васкулитом и системной красной волчанкой (летальный случай).

Изучение влияния циклоспоринона на отдельные мышечные группы (окулярные, мимические, бульбарные, дыхательные, конечностные, туловищные, мышцы шеи) показало, что наиболее чувствительными к препарату были жизненно важные группы мышц (дыхательные и кранио-бульбарные) и мышцы конечностей (рис. 6).

Изучение влияния циклоспоринона на нервно-мышечную передачу показало в большинстве случаев восстановление всех параметров синаптического проведения на фоне лечения (ЭМГ-пример показан на рис. 7). Как следует из при-



рис. 6А: Пациентка перед назначением циклоспорина.

Больная З., 1963 г. р. Миастения, генерализованная форма с бульбарными и дыхательными нарушениями (степень тяжести 4б–5). Кризовое течение (повторные миастенические кризы в 1991, 1993, 2008 гг.). Титр АТ к АХР – 30,95 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л). Давность заболевания – 20 лет. Рефрактерное течение болезни. Отсутствие эффекта на АХЭП, тимэктомии, монотерапии ГКС. Объективно: кахексия на фоне резко угнетенной функции глотания; паралич мимической мускулатуры, лагофтальм 4 мм. Язык не может вывести из полости рта. Дистальный парез мышц кистей рук с провисанием III, IV, V пальцев.

веденного электромиографического примера, на фоне лечения произошло восстановление основных звеньев нервно-мышечной передачи: секреции, мобилизации и рецепции нейромедиатора ацетилхолина. Это проявлялось изменением соответствующих электрофизиологических параметров: увеличением М-ответа, уменьшением декрементов при высокой (40 имп/с, тетанус) и низкой частотах стимуляции – 3 имп/с (в период посттетанического облегчения).

Уменьшение дозы циклоспорина или временное прекращение приема были обусловлены развитием побочных эффектов, представленных в табл. 3.

Токсические проявления лечения циклоспорином наблюдались у 26 (52%) пациентов. Большинство побочных



рис. 6Б: Та же пациентка на фоне 6 месяцев приема циклоспорина.

Степень тяжести состояния при очередном осмотре: 3б–4. Объективно: регрессировали дыхательные нарушения, появилась сила в мимической мускулатуре, регрессировал лагофтальм, восстановилось дыхание и глотание. Значительно восстановлен объем движений мышц языка, при этом стала видна атрофия мышц языка. Больная начала нормально питаться, набрала вес. Восстановилась сила проксимальных мышц конечностей, но сохраняется прежний парез дистальных мышц, иннервируемых локтевым нервом.

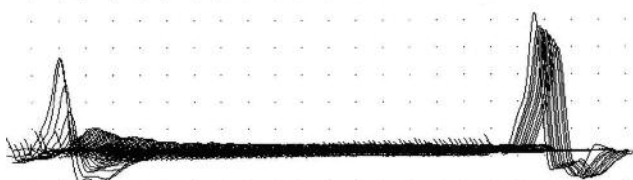
Примечание: фотографии сделаны и печатаются с письменного согласия пациентки.

эффектов были дозозависимыми и устранялись после снижения суточной дозы препарата. Среди них: гипертрихоз (31,7%) и гиперплазия десен (15,6%) (рис. 8), оппортунистические инфекции (11,7%), парестезии (7,8%), гиперкалиемия (5,8%), артериальная гипертензия (1,9%). Транзиторный нефротоксический эффект наблюдался в 5,8% случаях, стойкое нарушение функции почек (повышение креатинина, мочевины, задержка калия), необратимое даже после отмены препарата – в 1,9%. В одном случае длительная аменорея у молодой женщины связывалась с приемом циклоспорина, однако оказалась «пропущенной» беременностью. Препарат принимался до 25-й недели беременности и был сразу отменен после ее определения.

Далее беременность протекала благополучно и завершилась самопроизвольными родами на 37-й неделе через

А

N $\overline{\text{M}}$
190x 50 Гц



N		1	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198
$\overline{\text{M}}$	МВ, %	6,70	10	10	9	10	10	11	11	11	10	10	10	10	8	155	135	136	132	130	127	121	123
\blacktriangle	МВ*МС, %	18,3	14	16	13	15	13	15	13	15	13	14	13	15	9	135	121	122	120	119	115	114	112
\curvearrowright	МС, %	6,30	157	156	154	157	152	160	159	163	162	159	156	159	135	94,4	92,0	94,0	94,0	94,0	92,0	92,0	94,0

Б

N $\overline{\text{M}}$
190x 50 Гц



N		1	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190
$\overline{\text{M}}$	МВ, %	14,2	86	85	83	85	84	82	84	84	85	85	84	85	85	83	85	85	83	84	86	68
\blacktriangle	МВ*МС, %	42,2	37	36	36	37	36	35	36	36	36	36	37	36	37	36	37	37	35	36	37	30
\curvearrowright	МС, %	5,00	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	82,0

рис. 7: Электрофизиологическая оценка эффекта циклоспорина.

А. Больная Б., 21 год. ЭМГ-запись с мышцы, отводящей мизинец кисти. Амплитуда М-ответа – 6,7 мВ, декремент при стимуляции 50 имп/с (тетанус) – 92%.

Б. Та же больная и та же мышца через 6 месяцев приема циклоспорина. Амплитуда М-ответа – 14,2 мВ, декремент – 32%.

таблица 3: Побочные эффекты лечения циклоsporином у обследованных пациентов с миастенией.

Побочные эффекты	Частота (%), n=51
Повышение креатинина, гематурия, протеинурия, отеки: а) транзиторные побочные дозозависимые эффекты, обратимые на фоне снижения дозы; б) стойкий нефротоксический эффект, необратимый после отмены препарата	3 (5,8%) 1 (1,9%)
Артериальная гипертензия	6 (11,7%)
Головные боли	2 (3,9%)
Гиперплазия десен	8 (15,6%)
Гиперкалиемия	3 (5,8%)
Гипертрихоз	16 (31,4%)
Макро (генико) мастия	2 (3,9%)
Изменения веса тела	4 (7,8%)
Подкожные гематомы (синяки)	3 (5,8%)
Анемия	2 (3,9%)
Частые ОРВИ	1 (1,9%)
Цистит	6 (11,7%)
Парестезии, судороги	4 (7,8%)



рис. 8: Гиперплазия десен у одной из пациенток, принимавшей циклоsporин.

естественные родовые пути рождением здорового мальчика (3100 г, 52 см). Однако, несмотря на благоприятный исход беременности, следует помнить, что назначение циклоsporина молодым женщинам сопряжено с тератогенным риском.

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что за диагнозом «миастения» скрываются весьма неоднородные группы больных, которые отличаются не только своим патогенезом и клиническими проявлениями, но и чувствительностью к различным видам терапии заболевания. Около 15–20% больных миастенией не отвечают на общепринятые виды лечения миастении, составляя так называемые «рефрактерные» формы заболевания. Именно такие пациенты – тяжелые по течению, устойчивые ко всем традиционным видам терапии, нуждающиеся в подборе новых методов лечения – составили группу исследования. Группа отличалась патогенетической неоднородностью (74,6% – АХР-позитивные, 17,6% – МТК-позитивные, 13,7% – истинные серонегативные больные) и широким клиническим многообразием – от возраста дебюта (5–80 лет) до сопутствующей патологии (в 10% миастения сочеталась с

тимомой, в 11,3% – с другими аутоиммунными заболеваниями). Тем не менее клинический эффект наблюдался при всех формах заболевания со 2-й недели приема препарата и достигал максимума к 6-му месяцу лечения. Схожие данные о сроках наступления эффекта и максимуме его действия приводят ряд других авторов [15, 20].

Не изменилось состояние на фоне лечения в двух случаях (3,9%) сочетания миастении с тяжелыми коллагенозами – системным васкулитом и системной красной волчанкой (летальный случай). В литературе отсутствие эффекта лечения циклоsporином встречается в 3–15% случаях без связи с тяжелой сопутствующей патологией [15, 18, 20]. В то же время в нашем исследовании препарат вызывал ремиссию во всех случаях сочетания миастении с тимомой, а также на фоне тиреоидита и апластической анемии, что вполне согласуется с данными других исследователей [7, 15]. Действительно, как пишут указанные авторы, циклоsporины из всех иммуносупрессантов показали свою наибольшую эффективность в случаях сочетания миастении с инвазивными тимомой и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Обращали внимания два наших случая сочетания миастении с вирусными заболеваниями: вирусом простого герпеса и вирусом гепатита С. В первом из них после включения в программу лечения циклоsporина прекратились высыпания вируса герпеса, не поддающиеся до этого повторным курсам противовирусной терапии, а во втором – существенно уменьшилась репликация вируса гепатита С; это согласуется с данными литературы о благотворном иммуномодуляторном эффекте циклоsporина на вирусные и иммунодефицитные состояния, даже такие тяжелые, как гепатит С и синдром приобретенного иммунодефицита человека [14, 17].

Как указывает большинство исследователей, циклоsporин эффективен при самых разных тяжелых и рефрактерных формах миастении [10–12, 21]. В нашем исследовании в период лечения циклоsporином у 98% больных полностью прекратили развиваться миастенические кризы. В значительной мере это могло быть связано с уменьшением суточных доз АХЭП или полным отказом больных от их приема в 57,8% случаях в группе АХР "+" и в 75% у дважды серонегативных больных; указанные наблюдения, по мнению большинства авторов, могут стать основой важных мер профилактики развития неотложных состояний при миастении [4, 19, 20].

На сегодня известно, что эффект циклоsporина не зависит от предшествующей терапии, и препарат с успехом используется в лечении стероидзависимых пациентов [6, 11]. Действительно, на фоне лечения 96% больным удалось впервые за всю историю заболевания (а это в ряде случаев был 18–20-й год заболевания) существенно уменьшить дозу стероидов. Причем это описанное в литературе «стероидо-сберегающее» («steroid-sparing») действие цитостатиков [13, 19] в полной мере проявилось в группе АХР "+". Больные группы МТК "+" и дважды серонегативные пациенты, как правило, были более чувствительны к снижению ГКС, продолжая оставаться стероидзависимыми, что согласуется с данными других авторов [9].

Проведенное исследование показало, что циклоsporин выгодно отличается от цитостатиков первой линии (азатиоприн, циклофосфан) более быстрым развитием клинического эффекта, хорошей переносимостью и относительно малым количеством побочных эффектов. Высокая эффективность циклоsporина позволяет рекомендовать

его назначение при всех рефрактерных формах миастении независимо от иммунопатогенеза заболевания, включать в программу ведения кризов, а также использовать в комбинированной терапии с ГКС при сочетаниях миастении с тимомами, аутоиммунными заболеваниями и вирусными иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, циклоспорин на сегодняшний день вполне оправданно считается одним из наиболее перспективных иммуномодулирующих средств, точно воздействующих на ключевые механизмы иммунного ответа при миастении, и в полной мере может претендовать на свое место в системе поэтапного патогенетического лечения заболевания.

Список литературы

1. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
3. Сени Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. М.: АНО Учебный центр "Невромед-Клиника", 2008.
4. Щербакова Н.И., Павлова Е.М., Санадзе А.Г. и др. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. Неврол. журн. 2010; 3: 35–41.
5. Abramsky O., Tarrab-Hazdai R., Aharonov A., Fuchs S. Immunosuppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by hydrocortisone and azathioprine. J. Immunol. 1976; 117: 225–228.
6. Antonioni G., Bove R., Filippini C., Millefiorini M. Results of open trial of cyclosporine in a group of steroido-dependent myasthenic subjects. J. Clin. Neurol. Neurosurg. 1990; 92: 317–321.
7. Aoyama K., Umegae N., Takahashi K. et al. A case of myasthenia gravis with an invasive thymoma. J. Rinsho Shinkeigaku. 1998; 38: 465–467.
8. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 841: 769–772.
9. Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007; 68: 609–611.
10. Frey F.J. Cyclosporine in autoimmune diseases. J. Schweiz Med. Wochenschr. 1990; 120: 772–786.
11. Giraud C., Pourrat O., Badia P. et al. Are long-term plasma exchanges and cyclosporin useful in management of severe chronic respiratory failure due to myasthenia gravis? Ann. Intern. Med. 1997; 148: 504–505.
12. Goulon M., Elkharrat D., Gajdos P. Treatment of severe myasthenia gravis with cyclosporin. A 12-month open trial. Presse Med. 1989; 18: 341–346.
13. Hart I.K., Sharshar T., Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 5–6.
14. Kurokawa T., Nishiyama T., Yamamoto R. et al. Anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis with HIV infection successfully treated with cyclosporin: a case report. Rinsho Shinkeigaku 2008; 48: 666–669.
15. Lavrmic D., Vujic A., Rakocevic-Stojanovic V. et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. Acta Neurol. Scand. 2005; 111: 247–252.
16. Lefvert A.K., Matell G. Antibodies against human cholinergic receptor proteins in patients with myasthenia gravis: studies during immunosuppressive treatment. Preliminary report. Acta Neurol. Scand. 1977; 201: 181–182.
17. Manna R., Verrecchia E., Fonnesu C. et al. Cyclosporine A: good response for patients affected by autoimmune disorders and HCV infection? Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009; Suppl 1: 63–69.
18. Marchiori P.E., De Assis J.L., Scaff M. Failure of treatment of myasthenia gravis by cyclosporin-A: A case report. Arq. Neuropsiquiatr. 1989; 47: 91–93.
19. Sanders D.B., Siddiqi Z.A. Lessons from two trials of Mycophenolate Mofetil in myasthenia gravis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1132: 249–253.
20. Sanders D.B., Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity 2010; 43: 1–8.
21. Sato A., Katsui T., Honma A. et al. A case of myasthenia gravis treated with cyclosporine and high-dose intravenous immunoglobulin. J. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 1996; 85: 279–281.

The role of cyclosporin in the treatment of severe myasthenia: a clinical study of 51 patients

N.I. Shcherbakova, E.M. Pavlova, V.B. Lantsova, N.G. Savitskaya,
E.V. Pavlov, I.G. Retinskaya, V.N. Zakutnaya

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
The A.I. Burnazian Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow)*

Key words: cyclosporine A, refractory steroid-dependent myasthenia gravis, myasthenic crises, treatment

About 15–20% of myasthenic patients are refractory to standard steroid therapy. The present study was aimed at evaluation of efficacy and analysis of the algorithm of use of a novel immunosuppressant of natural origin, cyclosporine A, in the treatment of severe refractory forms of myasthenia gravis. In this work, for the first time on a large group of myasthenic patients (51 patients who became ill at 5–80 years of age), mechanisms of action of cyclosporine (sandimmun orally 2.5–5 mg/kg) on main levels of

neuro-muscular junction were studied, and new confirmation of selective immune-modulating activity of cyclosporine (without total decrease of patient's immune system) was presented. High efficacy and good tolerability of the drug in different pathogenic subtypes of myasthenia gravis were shown. Cyclosporin may be recommended in refractory steroid-dependent myasthenia, as well as in cases of combination of myasthenia with thymoma, autoimmune disorders and immunodeficiency viral infections.

Контактный адрес: Щербакова Наталья Ивановна – докт. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-34; e-mail: shnata@inbox.ru;

Павлова Е.М. – асп. лаб. клинической нейрофизиологии и нейродиагностики Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

Ланцова В.Б. – ст. науч. сотр. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Савицкая Н.Г. – ст. науч. сотр. лаб. клин. нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Павлов Э.В. – врач лаб. клин. нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Ретинская И.Г. – врач научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Закутняя В.Н. – врач научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Роботизированная механотерапия с использованием тренажера MOTOmed letto2 в комплексной ранней реабилитации больных с инсультом в отделении реанимации и интенсивной терапии

П.Р. Проказова, М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина, Г.И. Кунцевич, Е.В. Гнедовская, Л.А. Попова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Цель исследования – изучить влияние роботизированной механотерапии (MOTOmed letto 2) у больных в остром периоде инсульта, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, в т.ч. на искусственной вентиляции легких, на степень восстановления неврологического дефицита, тяжесть общего состояния, частоту и степень синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и венозных тромбозных осложнений. В исследование включено 66 больных (49 мужчин и 17 женщин, средний возраст 59 лет) с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) различного характера и локализации. Больные были разделены на две сопоставимые группы: основную (n=33) и контрольную (n=33). Больным группы контроля проводились общие реабилитационные мероприятия, больным основной группы – дополнительно роботизированная механотерапия. На 21-е сутки ОНМК не было выявлено статистических различий по шкале комы Глазго (ШКГ), шкалам NIHSS, APACHE II, MODS: в основной группе средний балл по ШКГ составил Me=15 [LQ-14, UQ-15], NIHSS Me=11 [LQ-8, UQ-25], APACHE II Me=6 [LQ-3, UQ-14], MODS Me=0 [LQ-0, UQ-1], против группы контроля Me=15 [LQ-15, UQ-15], Me=15 [LQ-12, UQ-19], Me=9 [LQ-6, UQ-12], Me=1 [LQ-0, UQ-2] соответственно (p>0,05). СПОН и тромбозы вен ног развились у 60% и 58% больных основной, 67% и 45% группы контроля (p>0,05). Частота многокомпонентного СПОН, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также летальность были достоверно ниже в основной группе и составили 14%, 12%, 12% соответственно против 41%, 33%, 39% в группе контроля (p<0,05). Проведенное исследование не выявило значимых различий в неврологическом и соматическом статусах между группами на 21-е сутки ОНМК. Однако установлено достоверное снижение частоты многокомпонентного СПОН, ТЭЛА и летальности в группе с проведением роботизированной механотерапии.

Ключевые слова: инсульт, ранняя реабилитация, отделение реанимации и интенсивной терапии, роботизированная механотерапия

В настоящее время ранняя реабилитация больных с ОНМК является одной из наиболее актуальных проблем в медицине, что связано с увеличением числа инсультов у лиц трудоспособного возраста. Проведенные исследования показали, что реабилитация больных, начатая в ранние сроки инсульта, стимулирует процессы нейропластичности, способствуя более быстрому восстановлению утраченных функций [8, 10]. Кроме этого, доказанным является и факт уменьшения различных осложнений постельного режима, играющих значимую роль в структуре летальных исходов больных с инсультом [2].

Существующие рекомендации по ведению больных с ОНМК рекомендуют «начинать реабилитацию так рано, как это только возможно» [7, 9, 12, 13]. Однако до настоящего времени нет общепринятой точки зрения о времени начала и интенсивности проведения реабилитационных мероприятий для больных с инсультом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в т.ч. на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В большинстве случаев реабилитация у этой категории пациентов откладывается на поздние сроки заболевания из-за устоявшихся взглядов на реабилитационные мероприятия

как на средство восстановления «стабильного больного», не имеющего нарушения витальных функций, тем самым обрекая эту группу больных на увеличение сроков восстановления неврологического дефицита, длительную бездвигательность и развитие соматических осложнений, в т.ч. венозных тромбозов и ТЭЛА.

Исследования, посвященные ранней реабилитации больных с инсультом в условиях ОРИТ, весьма немногочисленны и выполнены в основном в последние годы. В 2010 г. группа тайландских ученых завершила исследование, установившее взаимосвязь раннего начала реабилитационных мероприятий у больных с ОНМК с лучшим функциональным исходом на момент выписки больных из стационара [6]. В 2012 г. закончено исследование, посвященное ранней вертикализации при субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва аневризмы, подтвердившее безопасность и выполнимость реабилитационных мероприятий в ранние сроки у этой категории больных [11]. Исследований, отражающих аспекты влияния ранней реабилитации на соматическую патологию, в т.ч. на венозные тромбозные осложнения (ВТЭО), у больных с инсультом, находящихся в ОРИТ, в доступной нам мировой медицинской литературе не

встретилось, исключая работу, выполненную в нашем Центре [1, 5].

Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности роботизированной механотерапии с применением тренажера MOTOmed letto 2 в программе ранней реабилитации тяжелых больных с различными видами инсульта в условиях ОРИТ, в т.ч. больных, находящихся на ИВЛ, а также ее влияния на восстановление утраченных неврологических функций и соматические осложнения, включая ВТЭО.

Пациенты и методы

В исследование включено 66 больных: 49 мужчин (74%) и 17 женщин (26%) с острым инсультом различного характера и локализации, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН с 2009 по 2013 г. Средний возраст больных составил $Me=59$ [LQ-52, UQ-69, 0] лет. Из них 26 чел. перенесли ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговых гематом и 40 чел. – ОНМК по ишемическому типу. У 25 были выполнены различные нейрохирургические вмешательства: наружное вентрикулярное дренирование, краниотомии, стереотаксическое удаление внутримозговых гематом и удаление артериовенозной мальформации. Трех больным с ишемическим инсультом (4,5%) проводился системный тромболизис. Две трети больных (65%) находились на ИВЛ, средняя продолжительность которой составила $Me=9,5$ [LQ-5, UQ-21] суток.

Исследование имело парную структуру. Были сформированы 2 группы больных – основная и группа контроля по 33 пациента в каждой. Обе группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, локализации и характеру ОНМК, уровню бодрствования (оценка по шкале комы Глазго – ШКГ), степени неврологического дефицита (оценка по

таблица 1: Сравнительная характеристика больных при поступлении.

		Основная группа (n=33)	Группа сравнения (n=33)	Достоверность различий
Возраст		$Me=62$ [LQ-54, UQ-69]	$Me=59$ [LQ-59, UQ-69]	$p>0,05$
Пол	Женщины	9	8	$p>0,05$
	Мужчины	24	25	$p>0,05$
Ишемический инсульт	Супратенториальная локализация	61%	49%	$p>0,05$
	Субтенториальная локализация	3%	9%	$p>0,05$
Геморрагический инсульт	Супратенториальная локализация	30%	39%	$p>0,05$
	Субтенториальная локализация	6%	3%	$p>0,05$
ШКГ (баллы)		$Me=13$ [LQ-10, UQ-15]	$Me=14$ [LQ-10, UQ-15]	$p>0,05$
NIHSS (баллы)		$Me=20$ [LQ-16, UQ-29]	$Me=18$ [LQ-15, UQ-27]	$p>0,05$
APACHE II (баллы)		$Me=10$ [LQ-8, UQ-19]	$Me=11$ [LQ-7, UQ-17]	$p>0,05$
MODS (баллы)		$Me=2$ [LQ-2, UQ-4]	$Me=2$ [LQ-2, UQ-4]	$p>0,05$

шкале инсульта Национального института здоровья США – NIHSS), тяжести общего состояния (шкала APACHE II), частоте и степени полиорганной недостаточности (шкала MODS) на момент поступления в ОРИТ.

Оценка больных по всем упомянутым шкалам проводилась при поступлении в ОРИТ и/или на 1, 3, 5, 7, 14, 21 сутки ОНМК. С целью выявления тромбозов глубокой и поверхностной венозных систем и динамического наблюдения в эти же сроки выполнялось сканирование вен ног на ультразвуковых аппаратах Acuson “Aspen” (Siemens AG, Германия) и CX 50 (Philips, США). Через 72 часа после предполагаемого эпизода ТЭЛА проводились: эхокардиография, компьютерная томография органов грудной полости, КТ-ангиопульмонография (при отсутствии противопоказаний).

Всем больным выполнялся полный комплекс мероприятий интенсивной терапии и реанимации. С целью профилактики ВТЭО с 1–2 суток инсульта применялись немедикаментозные (эластическая компрессия нижних конечностей) и медикаментозные (низкомолекулярные гепарины в стандартных профилактических дозах независимо от характера ОНМК) методы. В случаях диагностики или эмболоопасных тромбозов (4 больным в каждой группе) для предупреждения ТЭЛА или рецидивирующей ТЭЛА были установлены кава-фильтры различных модификаций в нижнюю полую вену.

Всем больным ежедневно проводились общие реабилитационные мероприятия: повороты с боку на бок каждые 2 часа, противопастические укладки рук и ног, постепенная вертикализация (присаживание в кровати). Основной группе больных выполнялась роботизированная механотерапия с применением тренажера MOTOmed letto 2 (Reck, Германия). Занятия на тренажере начинались на $Me=4$ [LQ-3, UQ-7] сутки ОНМК и представляли собой пассивные круговые движения руками и ногами со скоростью 20 об/мин и сменой направления «вперед–назад» через каждые 5 мин.

В соответствии с модифицированными нами рекомендациями производителя тренажера и рекомендациями American Heart Association/American Stroke Association [4], продолжительность роботизированной механотерапии в первое занятие составляла: для рук – 30 мин, для ног – 40 мин. На вторые сутки занятий и в последующие дни острого периода инсульта время пассивных круговых движе-



рис. 1: MOTOmed letto 2.

ний ногами было увеличено до 60 мин, что соответствовало дистанции, равной 600 м. Занятия проводились ежедневно на протяжении всего острого периода инсульта.

Роботизированная механотерапия проводилась при соответствии следующим условиям: у больных, страдающих артериальной гипертензией, систолическое артериальное давление (САД) на момент начала занятий не должно было превышать 220 мм рт. ст., диастолическое давление (ДАД) – 120 мм рт. ст.; у больных, не страдающих артериальной гипертензией, и в случае проведения тромболитической терапии, уровень САД – не выше 185 мм рт. ст., уровень ДАД – не выше 100 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) не менее 45 и не более 120 ударов в мин; частота дыхания (ЧД) в случае, если больной находится на самостоятельном дыхании, не должна была превышать 30 дыханий в мин, а в случае проведения ИВЛ – отсутствие десинхронизации больного с аппаратом ИВЛ; температура тела – не выше 39°C.

Для обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Все вычисления проводили с использованием программы STATISTICA 7.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Основными контрольными точками исследования на 21-е сутки инсульта были: уровень сознания, степень неврологического дефицита, тяжесть общего состояния, частота и степень полиорганной недостаточности. В течение всего острого периода ОНМК оценивались ВТЭО – как острый тромбоз вен нижних конечностей, так и ТЭЛА (фатальная и нефатальная). На протяжении всего периода занятий на тренажере с целью оценки безопасности его применения проводилось непрерывное мониторирование системной гемодинамики, частоты дыхания, сатурации крови и температуры тела (мониторы PHILIPS IntelliVue MP 40, Германия), анализировалась частота и структура летальных исходов, а также количество развившихся осложнений.

На 21-е сутки ОНМК средний балл по NIHSS и ШКГ в группе с проведением роботизированной механотерапии составил $Me=11$ [LQ-8, UQ-25] и $Me=15$ [LQ-14, UQ-15] соответственно, в группе контроля – $Me=15$ [LQ-12, UQ-19] и $Me=15$ [LQ-15, UQ-15] ($p > 0,05$). Тяжесть состояния, по шкале APACHE II в группе с роботизированной механотерапией составила $Me=6$ [LQ-3, UQ-14] против $Me=9$ [LQ-6, UQ-12] в группе контроля ($p > 0,05$). Таким образом, сравнение групп больных по тяжести состояния, уровню сознания, степени неврологического дефицита на момент окончания острого периода инсульта не выявило между ними статистически значимых различий.

таблица 2: Сравнение неврологического и соматического статуса больных основной и контрольной групп на 21-е сутки ОНМК.

	Основная группа (n=29)	Группа контроля (n=20)	Достоверность различий
ШКГ(баллы)	$Me=15$ [LQ-14, UQ-15]	$Me=15$ [LQ-15, UQ-15]	$p > 0,05$
NIHSS (баллы)	$Me=11$ [LQ-8, UQ-25]	$Me=15$ [LQ-12, UQ-19]	$p > 0,05$
APACHE II (баллы)	$Me=6$ [LQ-3, UQ-14]	$Me=9$ [LQ-6, UQ-12]	$p > 0,05$
MODS	$Me=0$ [LQ-0, UQ-1]	$Me=1$ [LQ-0, UQ-2]	$p > 0,05$

Синдром полиорганной недостаточности развился у 60% больных ($n=20$) основной группы – в среднем на $4,05 \pm 4,47$ $Me=3$ [LQ-2, UQ-4] сутки ОНМК и, как правило, был представлен патологией двух систем: дыхательной и сердечно-сосудистой. В группе контроля СПОН имел место у 67% ($n=22$) больных, в среднем на $4,64 \pm 3,42$ ($Me=4$ [LQ-2, UQ-6]) сутки и был в основном многокомпонентным. Степень полиорганной дисфункции, оцениваемая по шкале MODS, в группе с роботизированной механотерапией составила $Me=0$ [LQ-0, UQ-1] против $Me=1$ [LQ-0, UQ-2] в группе контроля. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Однако при сравнении групп по тяжести течения СПОН установлено, что частота развития многокомпонентного СПОН в группе контроля была значимо выше и составила 41% случаев против 14% в группе с роботизированной механотерапией ($p < 0,05$).

Частота ВТЭО была сопоставима в обеих группах и составила 58% ($n=19$) в группе с роботизированной механотерапией и 61% ($n=20$) – в группе контроля. В основной группе частота острых тромбозов вен ног составила 58% ($n=19$), из них эмболоопасные тромбозы (флоттирующие и проксимальной локализации) имели место у 16% ($n=3$) больных, а в группе контроля – у 45% ($n=15$), из них эмболоопасные тромбозы наблюдались у 33% больных ($n=5$), при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В основной группе ТЭЛА развилась у 12% больных ($n=4$), в среднем на $Me=12$ [LQ-9, UQ-15] сутки ОНМК. У двух больных отмечалось развитие субмассивной рецидивирующей ТЭЛА, у двух – ТЭЛА мелких ветвей. Во всех случаях источником тромбэмболии послужил острый тромбоз глубоких вен ног. Ни у одного больного ТЭЛА не явилась непосредственной или способствующей летальному исходу причиной смерти. В контрольной группе ТЭЛА развилась у 33% ($n=11$) пациентов, в среднем на $Me=6$ [LQ-4, UQ-8] сутки ОНМК. У 45% больных ($n=5$) имела место массивная и субмассивная ТЭЛА, которая явилась непосредственной причиной или способствовала летальному исходу практически у всех больных. У 55% больных ($n=6$) развилась немассивная нефатальная ТЭЛА. Таким образом, при сравнении исследованных групп было установлено статистически значимое снижение частоты ТЭЛА в группе с роботизированной механотерапией ($p < 0,05$).

таблица 3: Показатели системной гемодинамики, сатурации крови, частоты дыхания и температуры тела до и после проведения роботизированной механотерапии ног*.

Показатели	До начала занятий	После окончания занятий	Достоверность различий
ЧД	$17,64 \pm 2,56$ ($Me=17$ [LQ-16, UQ-19])	$16,27 \pm 5,4$ ($Me=17$ [LQ-16, UQ-19])	$p=0,03$
Сатурация крови	$96,84 \pm 1,93$ ($Me=97$ [LQ-96, UQ-98])	$97,25 \pm 1,83$ ($Me=97$ [LQ-96, UQ-99])	$p=0,0001$
ЧСС	$80,71 \pm 15,59$ ($Me=78$ [LQ-69, UQ-92])	$81,23 \pm 15,17$ ($Me=79,5$ [LQ-70, UQ-91,5])	$p > 0,05$
САД	$138 \pm 21,44$ ($Me=140$ [LQ-121, UQ-154])	$138 \pm 23,51$ ($Me=135$ [LQ-121, UQ-151])	$p > 0,05$
ДАД	$78,13 \pm 11,83$ ($Me=77$ [LQ-70, UQ-86])	$77,74 \pm 11,89$ ($Me=76$ [LQ-70, UQ-84])	$p > 0,05$
Температура тела	$37,22 \pm 0,6$ ($Me=37$ [LQ-36,7, UQ-37,7])	$37,27 \pm 0,6$ ($Me=37,1$ [LQ-36,7, UQ-37,8])	$p=0,0004$

* Общее количество измерений по каждому из параметров = 521

таблица 4: Показатели системной гемодинамики, сатурации крови, частоты дыхания и температуры тела до и после проведения роботизированной механотерапии рук*.

Показатели	До начала занятий	После окончания занятий	Достоверность различий
ЧД	16,94±2,47 (Me=16 [LQ-16, UQ-18])	16,72±2,9 (Me=16 [LQ-15, UQ-18])	p>0,05
Сатурация крови	97,16±1,74 (Me=97 [LQ-96, UQ-98])	97,39±1,7 (Me=98 [LQ-96, UQ-99])	p=0,011
ЧСС	81,48±13,9 (Me=79 [LQ-70, UQ-91])	82,07±13,54 (Me=79 [LQ-72, UQ-93])	p>0,05
САД	134,89±19,69 (Me=134 [LQ-120, UQ-150])	135,17±19,71 (Me=135 [LQ-120, UQ-149])	p>0,05
ДАД	75,40±10,42 (Me=74 [LQ-68, UQ-82])	75,77±10,63 (Me=74 [LQ-70, UQ-81])	p>0,05
Температура тела	37,2±0,56 (Me=37,05 [LQ-36,7, UQ-37,7])	39,06±25,04 (Me=37 [LQ-36,7, UQ-37,6])	p>0,05

* Общее количество измерений по каждому из параметров = 521

Летальность в основной группе составила 12% (n=4). Непосредственной причиной летальных исходов у всех этих больных явился инсульт, осложненный отеком головного мозга со смещением и сдавлением срединных структур и ствола мозга. Летальность в группе контроля составила 39% (n=13), причем причиной каждого третьего смертельного исхода была ТЭЛА.

При сравнительном анализе показателей жизненно важных функций в рамках оценки безопасности методики выявлено статистически значимое повышение температуры тела на 0,1° С, увеличение сатурации крови и уменьшение частоты дыхания после проведения механотерапии ног, а также повышение сатурации крови после механотерапии рук (p<0,05).

Обсуждение

Проведенное исследование не выявило значимых различий между основной и контрольной группами на 21-е сутки инсульта по динамике восстановления неврологического дефицита, при условии начала проведения роботизированной механотерапии в ранние сроки инсульта в указанном режиме. Однако в основной группе имела место тенденция к лучшему восстановлению утраченных неврологических функций. Возможно, что дальнейшее исследование на большем контингенте больных подтвердит наше предположение.

СПОН развивался у включенных в исследование больных одинаково часто, независимо от проведения роботизиро-

ванной механотерапии. Однако в основной группе он протекал достоверно легче и был представлен в основном двухкомпонентным СПОН, в то время как в группе контроля отмечалось более тяжелое течение СПОН. Это может свидетельствовать о безопасности проведения роботизированной механотерапии у исходно тяжелых больных, находящихся в отделениях реанимации.

По результатам наших исследований частота острых венозных тромбозов нижних конечностей при указанном режиме занятий не зависит от проведения роботизированной механотерапии, что, возможно, связано с недостаточной их продолжительностью, не соответствующей рекомендуемой для здорового человека среднесуточной дистанцией ходьбы или другими причинами, требующими уточнения (например, нарушениями гемореологии и гемостаза). Вместе с тем, выявлена тенденция к изменению характера тромбозов и уровня тромбоземболии артериального русла легких: снижение частоты развития эмбоопасных тромбозов в системе нижней полой вены и, как следствие, уменьшение частоты ТЭЛА в группе с проведением роботизированной механотерапии, несмотря на одинаковое количество имплантированных кава-фильтров в обеих группах. В группе контроля чаще развивалась массивная ТЭЛА, которая в трети случаев явилась непосредственной причиной смерти или способствовала летальному исходу. В основной группе не было зарегистрировано ни одного случая смерти, непосредственной или сопутствующей причиной которого явилась ТЭЛА. Вероятно, это может быть связано с изменением механизмов развития венозного тромбоза и ускорением кровотока в системе нижней полой вены.

Таким образом, роботизированная механотерапия с применением тренажера MOTomed letto 2 как метод ранней реабилитации в условиях ОРИТ, в т.ч. у больных на ИВЛ, безопасна, не утяжеляет состояние больного и требует участия не более одного специалиста для проведения занятия. Проведение занятий на тренажере в пассивном режиме может быть первым этапом ранней реабилитации больных с церебральным инсультом в ОРИТ, подготавливающим пациента к расширению реабилитационной программы и оказывающим сдерживающее воздействие на развитие эмбоопасных тромбозов вен ног и, как следствие, ТЭЛА, являющейся в каждом пятом наблюдении [3] непосредственной причиной смерти больных с тяжелым инсультом.

Продолжение исследований по роботизированной механотерапии с увеличенной ежедневной продолжительностью занятий и на большем количестве больных будет способствовать дальнейшему прогрессу в восстановлении утраченных и нарушенных функций, а также в снижении частоты опасных осложнений у лиц, находящихся в критическом состоянии, включая пациентов, требующих проведения ИВЛ.

Список литературы

1. Домашенко М.А., Черникова Л.А., Шестакова М.В. и др. Способ профилактики гипостатической пневмонии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов в остром периоде инсульта. Патент на изобретение № 2448671, 2010.
2. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Н.В. Реабилитация неврологических больных. В кн.: Кадыков А.С.,

Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Основные принципы реабилитации больных с заболеваниями головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 25–34.

3. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). Неврол. журн. 2006; 56: 9–13.

4. Bates B., Choi J.Y., Duncan P.W. et al. Veterans affairs/department of defense clinical practice guideline for management of adult stroke rehabilitation care: executive summary. *Stroke* 2005; 36: 2049–2056.
5. Chernikova L., Umarova R., Domashenko M. et al. The early activation of patients with acute ischemic stroke using tilt-table «Erigo»: the prospective randomized blinded case-control study. *Neurorehabil. Neural. Repair* 2008; 22: 556–557.
6. Ming-Hsia Hu, Shu-Shyuan Hsu, Ping-Keung Yip et al. Early and intensive rehabilitation predicts good functional outcomes in patients admitted to the stroke intensive care unit. *Disabil. Rehabil.* 2010; 32: 1251–1259.
7. Morgenstern L.B., Hemphill J.C., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108–2129.
8. Murphy T.H., Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior, *Nature Reviews Neuroscience* 2009; 10: 861–872.
9. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines> (accessed Sept 7. 2010).
10. Nudo R.J. Mechanisms for recovery of motor function following cortical damage. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006; 16: 638–644.
11. Olkowski B.F., Devine M.A., Slotnick L.E. et al. Safety and feasibility of an early mobilization program for patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Phys. Ther.* 2013; 93:208–215.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. June, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf> (accessed Sept 21, 2010).
13. The Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke, 3rd ed. London: Royal College of Physicians, 2008.

Robot-assisted therapy with the use of MOTomed letto 2 in complex early rehabilitation of patients with stroke admitted to the intensive care unit

P.R. Prokazova, M.A. Piradov, Yu.V. Ryabinkina, G.I. Kunzevich, E.V. Gnedovskaya, L.A. Popova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: stroke, early rehabilitation, intensive care unit, robot-assisted therapy

Objective: to assess the effect of early robot-assisted rehabilitation (MOTomed Letto 2) on neurological recovery, severity of the disease, the rate and severity of multiple organ dysfunction syndrome and the rate of venous thromboembolism in acute stroke patients during intensive care unit (ICU) stay, including patients who require mechanical ventilation. This case-control study included 66 patients (49 males and 17 females, median age 59) with acute ischemic stroke and cerebral hemorrhage admitted to ICU. Patients were distributed into two comparable groups, intervention (n=33) and control group (n=33), and monitored from admission to day 21. Both groups received standard rehabilitation from admission, and patients in the intervention group also received robot-assisted arm and leg therapy. Groups had similar median GCS, NIHSS, APACHE II, MODS scores on admission. There was no significant difference in neurological and medical

outcome on day 21 (median GCS: 15 vs. 15, p=0.32; median NIHSS 11 vs. 15, p>0.05; median APACHE II 6 vs. 9, p >0.05; median MODS 0 vs. 1, p >0.05 in the intervention and control group, respectively). The rate of multiple organ dysfunction syndrome and deep venous thrombosis (DVT) on day 21 was also similar in the intervention and control groups (60% vs. 67%, p>0.05, and 57.6% vs. 45.4%, p>0.05, respectively). The rate of severe multiple organ dysfunction syndrome, incidence of pulmonary embolism (PE) and mortality rate were lower in the intervention group vs. control group (14%, vs. 41%, p<0.05; 12% vs. 33%; p<0.05; 12% vs. 39%, p<0.05, respectively). Early robot-assisted therapy in patients with severe stroke admitted to the ICU was associated with significant reduction of PE rate, incidence of severe multiple organ dysfunction syndrome and mortality on day 21, but did not influence neurological outcome and DVT rate.

Контактный адрес: Проказова Полина Руслановна – асп., врач-невролог отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-09, факс: +7 (495) 490-22-10; e-mail: polinaprokazova@gmail.com;

Пирадов М.А. – зам. директора по научной работе, руководитель отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Рябинкина Ю.В. – врач-невролог отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кунцевич Г.И. – рук. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН;

Гнедовская Е.В. – ученый секретарь, врач-невролог отд. реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Попова Л.А. – врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе

А.А. Рязанцева, В.М. Алифирова, С.А. Иванова, А.С. Бойко, Н.М. Кротенко

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН (Томск)

Проведен сравнительный анализ уровня нейрoактивной аминокислоты глутамата в сыворотке крови у 17 практически здоровых лиц и у 63 пациентов с рассеянным склерозом (РС) в зависимости от типа течения, стадии, длительности заболевания и инвалидизации. Уровень глутамата оказался достоверно выше у больных РС ($16,47 \pm 4,37$ нмоль/мкл) в сравнении со здоровыми лицами ($11,31 \pm 3,08$ нмоль/мкл). При ремиттирующем типе РС он был увеличен на 43,4 %, при вторично-прогрессирующем – на 45,3 %, при первично-прогрессирующем – на 66,3%. При эксацербации заболевания концентрация глутамата достигала максимальных значений ($18,44 \pm 3,44$ нмоль/мкл) в сравнении с ремиссией ($15,12 \pm 3,97$ нмоль/мкл). Достоверных изменений уровня глутамата в зависимости от длительности заболевания и степени выраженности инвалидизации выявлено не было. Полученные результаты могут быть использованы как один из дополнительных диагностических критериев для определения стадии заболевания, а контроль над уровнем глутамата может стать новой терапевтической мишенью при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, глутамат, эксайтотоксичность

Рассеянный склероз – хроническое прогрессирующее воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации, поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее их к инвалидизации [2, 3, 9]. На сегодняшний день доказано, что РС является мультифакторным аутоиммунным заболеванием [5, 10, 11, 13, 19], хотя до сих пор не решен вопрос о первичности поражения нервной и иммунной систем [1]. С одной стороны, эти системы имеют высокую степень автономности, а с другой – характеризуются тесными и сложными двусторонними взаимодействиями, в основе которых находятся биохимические процессы [1]. Установлено, что при РС имеет место патология нейрональной трансмиссии, обусловленная, главным образом, глутаматом и его нейрoактивными метаболитами, с развитием эксайтотоксического повреждения нейрональных структур, реакцией окислительного стресса, индукцией активаторов патологического апоптоза и клеточной гибели [3–5].

Эксайтотоксичность рассматривается в качестве одного из важных патогенетических звеньев при многих аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях. Помимо «классического» механизма эксайтотоксичности выделяют также «медленную» или «метаболическую» эксайтотоксичность [18, 20]. Эта форма нейродегенерации может иметь место при нормальных, не повышенных концентрациях глутамата, но при сниженном энергетическом статусе клетки. В этом случае роль триггера патологических процессов играет нарушение АТФ-продуцирующей функции митохондрий, что приводит к понижению уровня активности АТФ-зависимых ферментов, в частности Na/K-АТФаз, ответственных за поддержание мембранного потенциала клетки. Как результат, происходит медленная деполяризация мембраны клетки, снятие магниевого блока NMDA-рецепторов. При этом излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз (кальпаины)), разрушающих цитозольные структуры, и приводит к запуску апоптоза клетки. В качестве эксайтотоксинов могут выступать L-глутамат и глутаматомиметики (α -амино-метилизоксазолпропионат,

виллардин, каинат, квисквалат, N-метил-D-аспартат, метилглутамат и ряд других веществ) [17].

На сегодняшний день установлена роль глутамата в передаче нервных импульсов через глутаматергические синапсы по всему мозгу и участие его во многих процессах. Глутаматная система – самая мощная трансмиссерная система мозга; более 40% всех синапсов мозга – глутаматные, т.е. возбуждающие. Глутамат является основной возбуждающей аминокислотой в ЦНС. Глутаматергические нейроны были обнаружены в коре больших полушарий, обонятельной луковице, гиппокампе, черной субстанции, мозжечке, сетчатке [1, 17, 19]. Кроме того, глутаматергические окончания обнаружены также в миндалине, стриатуме, на клетках-зернах мозжечка [17, 18]. Общеизвестным является также тот факт, что глутамат – основной нейромедиатор задних рогов спинного мозга. Глутамат присутствует в 30–40% всех синапсов головного мозга, из них 80–90% расположены в тех областях мозга, которые участвуют в когнитивной обработке – коре головного мозга и гиппокампе [18, 20]. Ранее сообщалось, что уровень глутамата увеличивался в цереброспинальной жидкости пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС, а также в сыворотке крови до наступления клинического рецидива [19].

В России были проведены исследования, в которых было доказано, что данная аминокислота может выступать в роли сильного нейротоксина, способствуя эксайтотоксическому повреждению нервных клеток [1, 3]. У больных РС показано достоверное повышение содержания в крови возбуждающих аминокислот аспартата и глутамата, а также тормозной аминокислоты таурина. При этом отмечена тесная связь повышения уровня этих медиаторных аминокислот с тяжестью неврологического дефицита, течением болезни и топикой поражения супраспинальных и спинальных нисходящих двигательных систем [1, 3].

Несмотря на интенсивные исследования в нейрoхимии, молекулярной биологии, иммунологии и генетике, этиология и патогенез РС остаются невыясненными, также до сих пор нет ответа на вопрос о том, что является причиной возникновения обострений. Согласно одной из имеющих-

ся точек зрения, РС не является болезнью иммунной системы [12]. Поэтому рассмотрение метаболических нарушений при данном заболевании заслуживает особого внимания.

Пациенты и методы

Нами обследованы 63 пациента (61,1% женщин и 38,9% мужчин) с достоверным диагнозом РС [15, 16], находящихся под наблюдением в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета. Средний возраст больных на момент обследования составлял 36,5 лет (от 17 до 59 лет), средний возраст начала заболевания – 30,1 лет (12–47), длительность заболевания – 10,4 лет (от 1 года до 19 лет). В качестве контрольной группы для лабораторных исследований были включены 17 практически здоровых лиц (6 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 17 до 60 лет. Критериями исключения из программы обследования для здоровых лиц и больных РС являлись: возраст моложе 17 и старше 60 лет; период обострения хронических воспалительных заболеваний; наследственные и психические болезни, злокачественные новообразования, алкогольная и наркотическая зависимости; отсутствие информированного согласия.

Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом. В соответствии с международными критериями диагностики РС, у 46 (73 %) больных диагностирован ремиттирующий тип течения болезни (РРС), у 11 (17,5%) – вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), у 6 (9,5%) – первично-прогрессирующий РС (ППРС). Среди обследованных с РРС в стадии ремиссии наблюдались 26 пациентов, в фазе обострения болезни – 20. Средний возраст пациентов с РРС составил 37 лет (17–59), с ВПРС – 45 лет (26–59) и с ППРС – 51 год (37–57). Средний возраст дебюта – 21,45±6,78 лет. Самым частым симптомом дебюта РС были зрительные нарушения (25 чел. – 39,7%), на втором месте оказались пирамидные расстройства (18 пациентов – 28,6%). Достаточно часто болезнь манифестировала поражением чувствительных структур (16 больных – 25,4%). Реже встречались мозжечковые нарушения (4 пациента – 6,34%). Выраженность неврологического дефицита оценивалась путем определения суммы баллов неврологического дефицита (шкала FS) и степени инвалидизации (шкала EDSS).

Кровь для биологических исследований брали из локтевой вены утром, натощак. Концентрацию глутамата в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом при $\lambda=450$ нм, используя наборы реагентов Glutamate Assay Kitt (BioVision, США). Принцип метода основан на окислении глутаминовой кислоты в глутаматдегидрогеназной реакции до альфа-кетоглутарата с выделением NADH, который, взаимодействуя с реагентом, изменяет окраску реакционной смеси, что регистрируется на спектрофотометре при указанной выше длине волны. Интенсивность окраски раствора пропорциональна содержанию глутаминовой кислоты в исследуемых образцах сыворотки крови. Концентрацию глутаминовой аминокислоты в образцах сыворотки выражали в нмоль/мкл.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 для Windows (StatSoft.Inc., 2001). Выборки проверя-

ли на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента и с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В работе было установлено, что показатели глутамата при РС статистически значимо выше ($16,47 \pm 4,37$ нмоль/мкл) в сравнении со здоровыми лицами ($11,31 \pm 3,08$ нмоль/мкл, $p=0,000019$). Это согласуется с ранее полученными данными [6]. Увеличение концентрации глутамата в сыворотке крови больных РС было единообразным при разных типах и стадиях течения заболевания – например, как у пациентов с ППРС, так и в стадии обострения при других типах течения заболевания. Уровень глутамата у пациентов, страдающих РРС, был увеличен на 43,4% относительно показателей в контрольной группе, при ВПРС – на 45,3%, при ППРС – на 66,3%. Межгрупповых отличий в концентрации глутамата при РРС и ВПРС выявлено не было. Наряду с этим наиболее высокий уровень глутаматной эксайтотоксичности, обнаруженный при ППРС, вероятно всего, связан с высоким темпом нарастания как воспалительных, так и нейродегенеративных процессов, что в свою очередь приводит к высокой степени инвалидизации и является плохим прогностическим признаком.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

таблица 1: Концентрация глутамата в сыворотке крови больных РС в зависимости от различных типов течения заболевания (M±SD).

Концентрация глутамата	Здоровые лица n=17	Все группы РС n= 63	РРС n=46	ВПРС n=11	ППРС n=6
Глутамат, нмоль/мкл	11,31±3,08	16,47±4,37	16,23±4,13	16,45±5,76	18,83±3,65
P (U-тест)	–	$p=0,000019$	$p=0,002509$	$p=0,035846$	$p=0,000169$

таблица 2: Концентрация глутамата в сыворотке крови в зависимости от стадии РС (M±SD).

Концентрация глутамата	Здоровые лица n=17	Больные РС: ремиссия n=26	Больные РС: обострение n=20
Глутамат, нмоль/мкл	11,31±3,08	15,12±3,97	18,44±3,44
P (U-тест)	–	$P=0,001807$	$P=0,004796$ $P<0,000001$

Примечание: P – достоверность различий значений при сравнении с группой контроля; P₁ – достоверность различий между показателями пациентов в состоянии ремиссии и при обострении.

Клиническими признаками ремиссии считались: улучшение состояния больного в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптомов длительностью не менее 1 месяца. Критериями обострения являлись: появление новой неврологической симптоматики, выявляемой при клиническом обследовании и сохраняющейся не менее 24 часов. Было установлено, что при обострении концентрация глутамата в сыворотке крови по отношению к контролю увеличена на 63,04% (в 1,63 раза), а в стадии ремис-

сии – на 33,68% (в 1,34 раза). При межгрупповом сравнении показателей глутамата у больных в стадии обострения или ремиссии было выявлено, что при эксацербации уровень глутамата статистически значимо выше ($18,44 \pm 3,44$ нмоль/мкл, $p < 0,000001$), чем в фазе ремиссии ($15,12 \pm 3,97$ нмоль/мкл, $p = 0,001807$). Это доказывает, что активный аутоиммунный процесс, запускающий целый каскад воспалительных изменений (в т.ч. феномен эксайтотоксичности), протекают параллельно, что подтверждает комплексное взаимодействие иммунной и нервной систем.

Высокий уровень глутамата у больных РС наблюдается уже в дебюте заболевания, максимально увеличен в стадии эксацербации и сохраняется на всем протяжении заболевания. Вместе с тем, имеются периоды колебания концентрации глутамата в зависимости от естественного течения болезни. Самое значительное увеличение концентрации глутамата имеет место во время рецидива РС, что может служить диагностическим критерием для определения стадии заболевания.

В ходе исследования одновременно оценивалась концентрация глутамата в зависимости от степени тяжести по шкале EDSS [14]. Все пациенты были разделены на две группы: с легкой и тяжелой степенями поражения. Градация осуществлялась следующим образом: легкая степень EDSS – до 3,5 баллов, тяжелая степень EDSS – от 4 до 9 баллов. Сорок три (68,25%) пациента составили группу с легкими проявлениями по шкале EDSS, 20 (31,75%) – с тяжелыми. Установлено, что показатели глутамата ($11,31 \pm 3,08$ нмоль/мкл) были статистически значимо выше по сравнению группой контроля. Вместе с тем, значимых различий между группами с различной степенью тяжести не установлено. Важной являлась оценка длительности заболевания. В анализируемой группе 40 пациентов имели длительность болезни до 10 лет, а 23 – более 10. Показано, что концентрация глутамата значимо не различается у пациентов с различной длительностью заболевания. Таким образом, увеличенный уровень глутамата в сыворотке крови у пациентов с РС не зависел ни от степени инвалидизации, ни от стажа заболевания (табл. 3).

Список литературы

1. Бархатова В.П., Пантелеева Е.А., Алферова В.П. и др. Нейротрансмиттерные механизмы двигательных нарушений при рассеянном склерозе. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 2: 43–48.
2. Бойко А.Н., Столярков И.Д., Сидоренко Т.В. и др. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; 2: 90–99.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм, 2011.
4. Демакова Е.В. Изучение уровня нейротрансмиттеров в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом. Объединенный научный журн. 2001; 20: 28–32.
5. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза. В кн: Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко (ред.). Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 60–74.
6. Иванова Е.М., Барабанова М.А., Музлаев Г.Г. и др. Аминокислоты в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом.

таблица 3: Концентрация глутамата в сыворотке крови больных РС в зависимости от длительности заболевания и степени тяжести по шкале EDSS ($M \pm SD$).

Концентрация глутамата	Здоровые лица n=17	Легкая степень (EDSS до 4) n=43	Тяжелая степень (EDSS свыше 4) n=20	Длительность заболевания до 10 лет n=40	Длительность заболевания больше 10 лет n=23
Глутамат, нмоль/мкл	$11,31 \pm 3,08$	$16,64 \pm 4,20$	$16,11 \pm 4,79$	$16,52 \pm 4,71$	$16,38 \pm 3,80$
P (U-тест)	–	$P_1 = 0,6566$ $P = 0,000015$	$P = 0,001154$	$P_1 = 0,904$ $P = 0,000106$	$P = 0,000061$

Примечание: P – достоверность различий по сравнению с группой контроля; P_1 – достоверность различий при сравнении групп между собой; легкая степень EDSS – до 3,5 баллов; тяжелая степень EDSS – от 4 до 9 баллов.

Установленное более высокое содержания глутамата в сыворотке крови в фазу обострения РС по сравнению с ремиссией указывает на активацию данного нейротрансмиттера и может позволить использовать концентрацию глутамата в качестве одного из биохимических маркеров для определения стадии заболевания. Высокая концентрация глутамата при эксацербации, вероятно, вызвана наиболее тяжелыми метаболическими изменениями, в частности, реакциями окислительного стресса, развитием синдрома эндогенной интоксикации и др. [8]. Следствием эндотоксикоза является усугубление течения заболевания [4–8].

Таким образом, в работе подтверждена негативная роль глутаматной эксайтотоксичности в прогрессировании демиелинизации и нейродегенеративных изменений при РС. Комплексное исследование показателей глутаматного обмена при РС позволяет расширить представления о патогенезе болезни, определить ранние диагностические биомаркеры патологического процесса, а также обосновать патогенетические принципы комплексной нейрометаболической терапии. Контроль над уровнем глутамата может стать новой терапевтической мишенью при РС.

зом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 6: 50–54.

7. Кротенко Н.М., Алифирова В.М., Рязанцева А.А. и др. Молекулы средней массы и антитела к нативной и денатурированной ДНК у пациентов при различных типах течения рассеянного склероза. Фундаментальные исследования 2012; 5: 305–310.

8. Кротенко Н.В., Смирнова Л.П., Кротенко Н.М. и др. Окислительный стресс у пациентов с ремиттирующей и вторично-прогрессирующей формами рассеянного склероза. Неврол. журн. 2010; 6: 26–29.

9. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2010.

10. Bush W.S., DeJager P.L., Dudek S.M. et al. A knowledge-driven interaction analysis reveals potential neurodegenerative mechanism of multiple sclerosis susceptibility. Genes Immun. 2011; 12: 335–340.

11. Callier S., Barcellos L.F., Baranzini S.E. et al. Osteopontin polymorphisms and disease course in multiple sclerosis. Genes Immun. 2008; 4: 312–315.

12. *Corthals A.P.* Multiple sclerosis is not a disease of the immune system. *Quart. Rev. Biol.* 2011; 86: 287–321.
13. *Groom A.J., Smith T., Turski L.* Multiple sclerosis and glutamate. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 993: 229–275.
14. *Hughes S., Spelman T., Trojano M. et al.* The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: results from the MSBase Registry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 305–310.
15. *Kurtzke J.F.* The diagnosis of multiple sclerosis (ed. C.M. Poser). NY: Thieme-Stratton, 1984: 3–13.
16. *McDonald W., Compston A., Edan G. et al.* Recommended Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: Guidelines from the

- International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 50: 121–127.
17. *Pin J.P.* The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 2005; 34: 1–26.
18. *Popratiloff A., Weinberg R.* AMPA receptor subunits underlying terminals of fine-caliber primary afferent fibers. *J. Neurosci.* 2006; 16: 3363–3372.
19. *Sarchielli P., Greco L., Floridi A. et al.* Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 8: 1082–1088.
20. *Tovar K.R., Westbrook G.L.* Mobile NMDA receptors at hippocampal synapses. *Neuron* 2002; 34: 255–264.

Glutamate excitotoxicity in multiple sclerosis

A.A. Ryazantseva, V.M. Alifirova, S.A. Ivanova, A.S. Boyko, N.M. Krotenko

*Siberian State Medical University, Ministry of Health;
Research Institute for Mental Health, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk)*

Key words: multiple sclerosis, glutamate, excitotoxicity

A comparative analysis of the level of neuroactive amino acid glutamate in the blood serum of 17 healthy individuals and 63 patients with multiple sclerosis (MS), according to the course, stage and duration of the disease and disability, was performed. The level of glutamate was significantly higher in MS patients (16.47 ± 4.37 nmol/ μ l) compared to healthy individuals (11.31 ± 3.08 nmol/ μ l). It was increased by 43.4% in relapsing-remitting type of MS, by 45.3% in secondary progressive MS, and by 66.3% in primary progressive MS. In

exacerbation of the disease, glutamate concentration reached maximum values (18.44 ± 3.44 nmol/ μ l) compared to remission (15.12 ± 3.97 nmol/ μ l). No significant changes in the levels of glutamate depending on the duration of illness and severity of disability were found. The obtained results can be used as one of additional diagnostic criteria for determining the disease stage, and control over the level of glutamate may become a new therapeutic target in MS.

Контактный адрес: Рязанцева Анастасия Александровна – асп. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. 634050, Томск, просп. Ленина, д. 107. Тел.: +7 (3822) 905-348, факс: +7 (3822) 53-20-50; e-mail: Nervanastasia@mail.ru;

Алифинова В.М. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России;

Иванова С.А. – зав. лаб. молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН;

Бойко А.С. – лаборант-исследователь лаб. молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН;

Кроtenко Н.М. – доц. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии

В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень

Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Представлен анализ результатов клинического, электроэнцефалографического (ЭЭГ) и нейровизуализационного исследований 19 пациентов с эпилепсией, которым проведен курс ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) наряду с приемом субтерапевтических доз антиконвульсантов. Установлено, что рТМС частотой 1 Гц низкой интенсивности над проекцией височной доли в сочетании с антиконвульсантами способна уменьшать число эпилептических приступов в неделю на 91,9% в течение курса данной процедуры и на 75% – спустя месяц после завершения сочетанной терапии. Курсовое применение рТМС приводит к уменьшению количества интериктальных разрядов и числа пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами, что наблюдается не только в период проведения стимуляции, но и в течение последующих 4–12 недель. Магнитная стимуляция вызывает долгосрочные изменения в картине ЭЭГ – увеличение индекса и улучшение частотно-пространственной структуры альфа-ритма, снижение индекса тета-ритма и патологического бета-ритма, уменьшение количества и размеров фокусов тета- и бета-ритмов. Применение рТМС низкой частоты и интенсивности в комплексной терапии эпилепсии вместе с субтерапевтическими дозами антиконвульсантов позволяет избежать развития побочных эффектов, обеспечивая высокую противосудорожную эффективность.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

Современные возможности лечения эпилепсии, которые основаны на длительном регулярном приеме антиэпилептических препаратов (АЭП), позволяют достичь ремиссии либо уменьшения количества приступов у 60–70% пациентов. Необходимым условием такого результата является правильное определение типа приступов или формы эпилепсии и назначение соответствующих препаратов.

Редукция частоты приступов является сложной задачей; для этого нередко приходится неоднократно менять антиконвульсанты и их дозы, а также комбинации применяемых препаратов. Важной проблемой остается безопасность, переносимость и возникновение побочных эффектов АЭП. Достаточно часто негативные последствия терапии, обусловленные побочными реакциями, могут превосходить положительный результат купирования приступов. Большинство антиконвульсантов оказывают негативное влияние на ЦНС, психическую сферу и когнитивные функции, нередко трансформируют клиническое проявление заболевания и изменяют электрофизиологические показатели, усложняя течение эпилепсии. Некоторые побочные реакции связаны с влиянием препаратов на ферменты печени, вызывая их индукцию или ингибирование, вытесняя другие препараты из связей с белками. Эти реакции приводят к повышению скорости метаболизма, способствуя снижению плазменной концентрации АЭП. Частота побочных эффектов и осложнений антиэпилептической терапии остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, 7–25% [1, 2].

При возникновении неприемлемых побочных явлений приходится отказываться от приема препарата даже при условии его эффективности в отношении контроля приступов и назначить новую схему терапии.

Приблизительно у 39% пациентов с эпилепсией требуется проведение политерапии. В результате возникают риски

повышения частоты побочных эффектов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий и тератогенности, а также трудности в оценке эффективности и побочных проявлений отдельного препарата. Лекарственные взаимодействия часто становятся причиной уменьшения эффективности лечения и развития побочных реакций [3, 24, 25]. В свою очередь лекарственные взаимодействия могут быть аддитивными, синергичными или антагонистическими и иметь положительное либо отрицательное влияние или приводить к комбинации этих эффектов.

Механизм действия используемых АЭП различен, для большинства из них он полностью не изучен. Основными предполагаемыми механизмами являются блокада вольтаж-зависимых ионных каналов, повышение активности ингибиторной ГАМКергической системы и снижение активности возбуждающей глутаматергической системы мозга. Использование в политерапии комбинации АЭП с одним и тем же механизмом действия порой приводит не к повышению эффекта, а к вероятности усиления побочных реакций.

В связи с вышеуказанным необходим поиск современных стратегий с использованием комбинаций противосудорожных средств в минимальных дозах с немедикаментозными средствами и физическими факторами, такими как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция. Данное направление начинает достаточно активно изучаться в экспериментальной и клинической неврологии [4, 10–12].

Механизмы рТМС связаны с ее возможностью вызывать эффекты долговременного постсинаптического торможения в возбуждающих нейротрансмиттерных системах и редукцию возбудимости нейронов через инактивацию вольтаж-зависимых каналов [18, 19]. Поиск новых методов нейростимуляции направлен на оптимизацию режимов воздействия, которые позволят снизить терапевтическую

дозировку антиконвульсантов и обеспечить нивелирование их побочных эффектов. Конечным этапом использования альтернативных методик лечения эпилепсии является снижение вероятности возникновения и распространения пароксизмальной активности с ее клиническими проявлениями.

Разработка стратегий лечения эпилепсии прежде всего изучается на различных моделях экспериментальных судорог (тест максимального электрошока, коразоловая и пикротоксиновая пробы). Показано, что рТМС способна изменять структуру и продолжительность фаз припадка в тесте максимального электрошока. Наиболее эффективным режимом магнитной стимуляции оказалась частота 1 Гц интенсивностью 20% от максимальной магнитной индукции (ММИ), что проявлялось отсутствием максимальной экстензии задних конечностей и редукцией длительности феномена педалирования [6, 8, 22, 23].

Полученные в коразоловой модели судорог данные показали, что индукция магнитного поля оказывает влияние на все фазы припадка. В экспериментальных сериях наиболее четко меняются такие параметры, как порог судорожной готовности (латентный период миоклонусов), а также количество животных, защищенных от судорог в 3 и 5 баллов; наблюдается также значимое уменьшение продолжительности припадка. Проведение рТМС приводит к отсутствию клонических судорог как основного показателя антиконвульсивного действия у 50% животных при использовании режима частотой 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ [7, 8, 22, 23].

Проведенное на пикротоксиновой модели судорог исследование также позволило выявить противосудорожное действие рТМС в отношении редукции различных проявлений припадка. Латентный период начала судорог удлинялся в большей степени при частоте 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ [5].

Таким образом, результаты предварительных исследований обосновывают стратегию клинического использования рТМС в лечении эпилепсии, заключающуюся в возможной комбинации АЭП и рТМС [9].

Пациенты и методы исследования

Изучены результаты клинико-анамнестического, электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований у 19 пациентов с эпилепсией (6 мужчин и 13 женщин, средний возраст $31,1 \pm 1,9$ лет). Продолжительность заболевания (от дебюта) составила $20,75 \pm 2,58$ лет. Критериями включения были: а) достоверный диагноз с определением эпилептического синдрома и типа припадков в соответствии с рекомендациями Международной противозепилептической Лиги; б) необходимость снижения доз АЭП до субтерапевтических вследствие побочных эффектов; в) отсутствие абсолютных противопоказаний к проведению рТМС (металлические клипсы в тканях мозга, электронный водитель ритма сердца или другие пейсмейкеры). У пациентов, вошедших в группу исследования, были исключены психические заболевания и прогрессирующие поражения мозга.

Восемь пациентов принимали монотерапию (топирамат, вальпроат натрия или ламотриджин), одиннадцать – комбинацию АЭП (топирамат либо ламотриджин в сочетании

с вальпроатом натрия). Дозировка антиконвульсантов не менялась в течение трех месяцев до проведения рТМС. Следует отметить, что АЭП назначались в субтерапевтических дозах, поскольку больные отмечали побочные эффекты от больших доз препаратов (тремор пальцев рук, выпадение волос, изменение массы тела, общую слабость, сонливость и др.).

Накануне исследования пациенты наблюдались нами в динамике на протяжении 2–10 лет. Исследование было разделено на три периода: базовый (3 месяца), период проведения рТМС (10 дней) и период после курса сочетанного лечения (от 1 до 3 месяцев). В течение всего времени наблюдения каждый пациент вел ежедневник, в котором отмечались тип приступа, время его возникновения и длительность. Дизайн исследования не включал плацебо-контроль из этических соображений, поскольку известно, что рТМС при лечении эпилепсии имеет плацебо-эффект в 0–2% случаев [13].

Воздействие импульсным магнитным полем осуществляли над зоной проекции височной доли головного мозга с использованием кольцевого индуктора ИК-02-150 магнитного стимулятора Нейро-МС (Россия). Сторона стимуляции определялась в зависимости от результатов клинического обследования, данных МРТ и ЭЭГ. рТМС проводилась импульсным магнитным полем бифазными импульсами длительностью импульса 250 мкс с интервалом между пачками импульсов 1 с и длительностью пачки 10 с. Использовали частоту стимуляции 1 Гц при интенсивности импульсного магнитного поля 20% от ММИ. Продолжительность сеанса составляла 10 мин, курс стационарного лечения – 10 ежедневных процедур.

ЭЭГ-обследование проведено амбулаторно в динамике – в первый день госпитализации (до и после первой процедуры рТМС), после пятого и десятого сеансов магнитной стимуляции, а также ежемесячно в течение 3 месяцев от начала комплексной терапии. Регистрация ЭЭГ выполнялась на 21-канальном энцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВМП» (Нейрософт, Россия). Анализ включал обнаружение эпилептиформных ЭЭГ-феноменов, а также оценку амплитуды (максимальной и средней) и индекса основных ритмов (альфа-, бета-, тета- и дельта) с определением фокусирования. Локализация фокуса эпиактивности (ЭА) определялась с помощью спектрального анализа и программы BrainLoc. Для градации представленности ЭА нами использовалась шкала, предложенная R. Cantello и соавт. (2007 г.), по числу феноменов ЭА (2 и менее феноменов ЭА, от 2 до 5, более 5) [15]. Анализ частоты приступов проводился в течение каждой недели.

Для статистической обработки использовали алгоритмы программы Statistica 6.0. Применяли дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc анализом (критерий Тьюки и Ньюмена-Кейлса). Для оценки непараметрических результатов использовали критерий Уилкоксона, качественных параметров – критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в формате $Mean \pm SEM$ при уровне достоверной значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все обследованные нами пациенты имели полиморфные припадки, которые у 13 пациентов (68,4%) представляли

собой сочетание простых, сложных парциальных и генерализованных приступов, у 3 (15,8%) – простые парциальные и генерализованные приступы, у 3 (15,8%) – сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией. У 14 из 19 пациентов выявлен факт перинатальной патологии.

Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография, в т.ч. у части из них – в диффузионно-взвешенном режиме. Неокортикальные поражения выявлены у 5 пациентов (26,3%), мезиальный темпоральный склероз – у 6 (31,6%), их сочетание – у 8 обследованных (42,1%).

За время курса терапевтической рТМС не было зарегистрировано негативных реакций. Пациенты после рТМС отмечали уменьшение чувства тяжести в голове, снижение интенсивности головных болей, улучшение фона настроения, что объективизировано с использованием нейропсихологических тестов Бека и Спилбергера–Ханина.

В течение базового периода у пациентов наблюдалось $2,6 \pm 0,9$ приступов в неделю. Во время комплексной терапии средняя частота приступов снизилась до $0,39 \pm 0,13$ /нед. (-85%) ($p=0,01$), к концу курса рТМС – до $0,21 \pm 0,078$ /нед. (-91,9%) ($p=0,015$).

В течение месяца после завершения курса рТМС частота эпилептических приступов оставалась достоверно более низкой по сравнению с базовым периодом. После курса рТМС частота приступов в неделю составила в среднем $0,65 \pm 0,23$ на протяжении одного месяца, что соответствовало редукции приступов на 75% (рис. 1). Post-hoc анализ показал достоверные отличия по частоте приступов базового периода от периодов наблюдения на протяжении 1, 2, 3 и 4 недель после окончания курса рТМС ($F=4,7$, $p=0,015$, $p=0,015$, $p=0,0044$, $p=0,016$ соответственно).

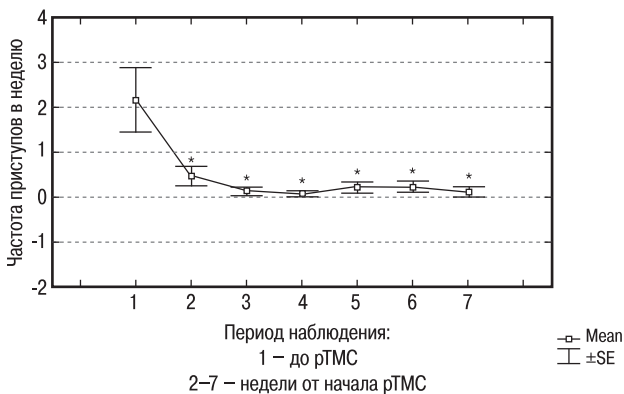


рис. 1: Частота приступов до и после курса рТМС.

* – статистически значимые отличия от значений базового периода.

У 13 пациентов (68,4%) в течение первой недели рТМС и у 15 пациентов (87,9%) в течение 2-й недели ($p<0,0001$) приступов не наблюдалось. В последующие четыре недели число пациентов без приступов значимо превышало базовые значения и имело тенденцию к снижению: 16, 14, 13 и 12 соответственно ($p<0,0001$) (рис. 2).

Согласно результатам ЭЭГ-исследования, 13 пациентов (68,4%) до рТМС имели эпилептиформную активность в

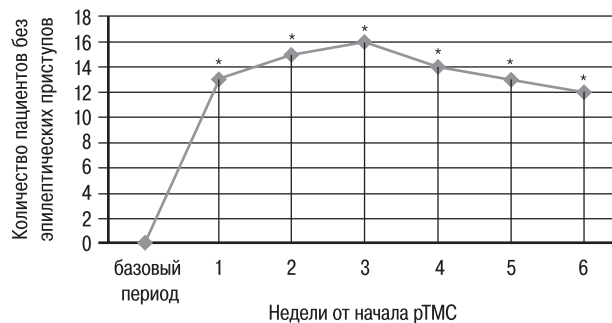


рис. 2: Число пациентов без приступов до и после курса рТМС.

* – статистически значимые отличия от значений базового периода.

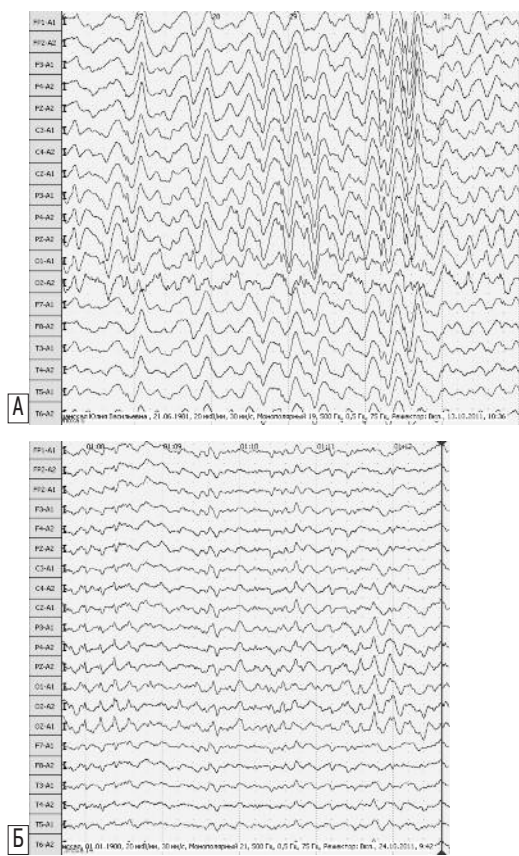


рис. 3: Выраженность пароксизмальной активности до (А) и после (Б) курса рТМС.

виде спайков, острых волн, комплексов острая волна-медленная волна и вспышек тета-волн. После 10 процедур рТМС число пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами снизилось – только у 6 больных регистрировались спайки и острые волны ($p=0,025$). Данный результат сохранялся в течение 1 месяца после сочетанной терапии (рис. 3, 4).

До проведения рТМС среднее число интериктальных разрядов составляло $142,7 \pm 27,8$, к концу курса рТМС – $47,79 \pm 7,8$ ($p=0,02$), через 1 месяц от начала комплексной терапии – $56,86 \pm 9,3$ ($p=0,04$).

При обработке данных ЭЭГ с использованием программы «BrainLoc» средний диполь локализовался у 12 пациентов в

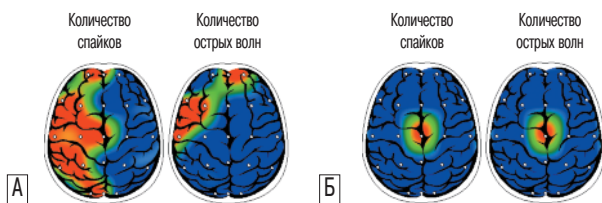


рис. 4: Результаты картирования эпилептиформной активности до (А) и после (Б) курса рТМС.

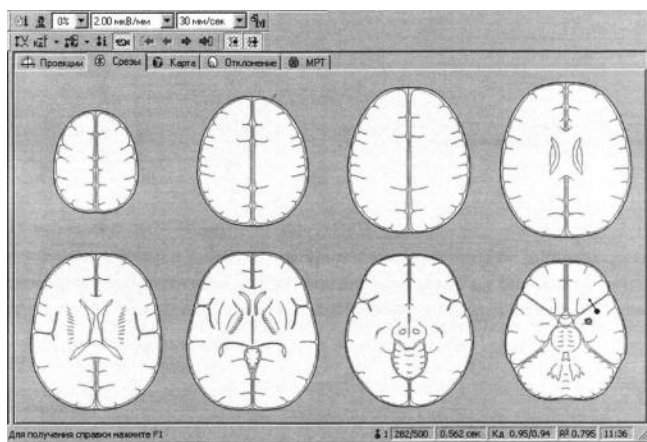


рис. 5: Локализация очага поражения мозга и среднего диполя по результатам «BrainLoc» (стрелкой показан участок мезиального склероза).

правой, а у 7 – в левой височной доле, что совпадало с результатами МРТ-обследования (рис. 5).

У всех обследуемых в первый день госпитализации было выявлено снижение мощности альфа-ритма, ее значение составило $23 \pm 3,67\%$, амплитуда альфа-ритма была в пределах до $15,46 \pm 1,78$ мкВ. Доминирующая частота альфа-ритма у 83,4% пациентов находилась в пределах нормы – $9,9 \pm 0,2$ Гц, частота – менее 9 Гц – регистрировалась у 16,6% больных. Спектральный анализ частотно-пространственной структуры альфа-ритма выявил его инверсию у 58,3% пациентов.

Повышение индекса тета-ритма на фоновой ЭЭГ более чем на 30% отмечалось у 46,2% пациентов. Патологическое фокусирование тета-ритма обнаружено в 100% случаев. При обнаружении нескольких фокусов тета-ритма (вторичные очаги) локализация одного из них совпадала с расположением источника эпилептической активности (первичный очаг).

После 10 процедур рТМС у всех пациентов происходило увеличение индекса альфа-ритма ($p=0,004$). Восстановление

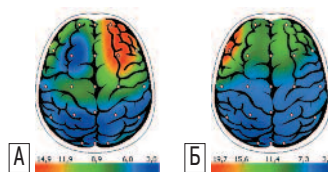


рис. 6: Индекс тета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Д.

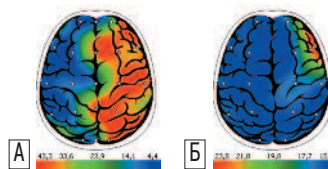


рис. 7: Индекс тета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Л1.

частотно-пространственной структуры альфа-ритма отмечено у 50,6% пациентов, у которых данный показатель был нарушен до терапии с курсом рТМС ($p=0,027$).

У 18,8% обследованных отмечался феномен «миграции» тета-ритма в противоположное полушарие (рис. 6). Снижение индекса тета-ритма зарегистрировано у 84,6% пациентов, при этом после курса рТМС данный показатель на фоновой ЭЭГ не превышал нормальных значений ($p=0,045$). В случае сохранения фокусирования тета-ритма (15,4%) его размеры значительно уменьшались (рис. 7), а вторичные очаги фокусирования тета-ритма редуцировались. Увеличение амплитуды альфа-ритма и снижение амплитуды тета-ритма в группе обследованных не было статистически значимым ($p=0,43$ и $p=1,0$ соответственно).

Определяется феномен «миграции» тета-ритма в противоположное полушарие после 10 процедур рТМС.

Патологическое фокусирование низкочастотного бета-ритма до начала сочетанной терапии зарегистрировано у всех пациентов. Курсовое применение рТМС привело к уменьшению размеров фокуса бета-ритма и его исчезновению в височных отделах у 57% ($p<0,05$) (рис. 8).

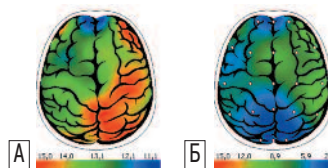


рис. 8: Индекс бета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Л2.

Через 1 месяц от начала проведения рТМС сохранялось значимое снижение количества интериктальных разрядов ($p<0,05$). Спустя месяц у 30% пациентов сохранялось увеличение индекса альфа-ритма и нормализация его частотно-пространственной структуры ($p<0,04$). Снижение индекса тета-ритма отмечено у 50% пациентов, при этом данный показатель на фоновой ЭЭГ превышал нормальные значения только в одном случае ($p=0,025$).

Таким образом, ЭЭГ-параметры имели тенденцию к нормализации за счет увеличения мощности альфа-ритма с преобладанием средних частот (9–10 Гц), снижения пред-

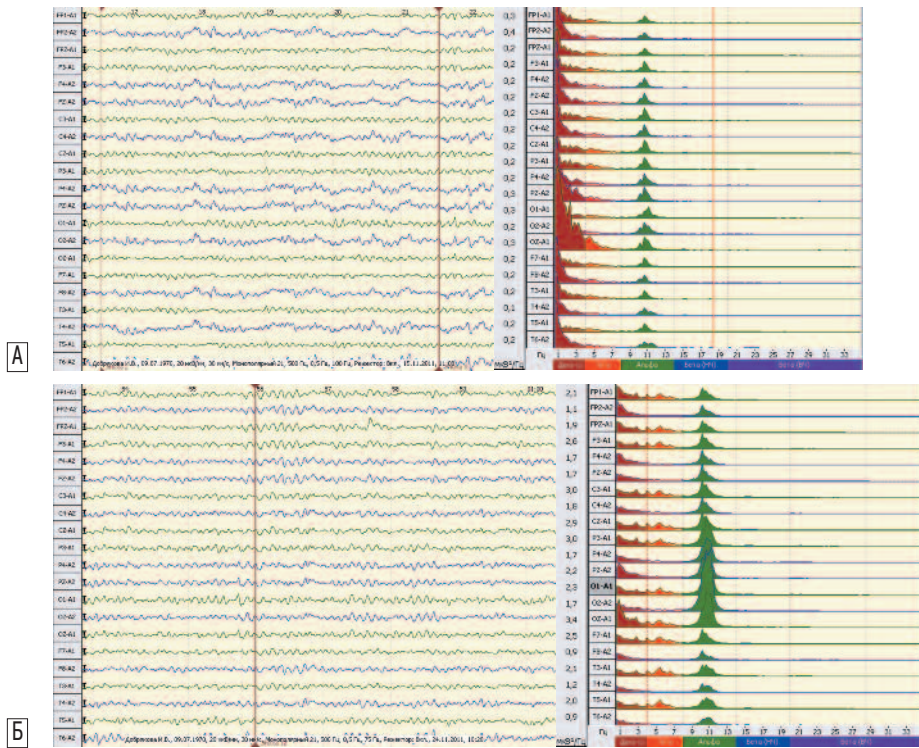


рис. 9: ЭЭГ и спектральный анализ мощности до (А) и после (Б) рТМС у пациентки А.

ставленности патологической медленноволновой и высокочастотной активности (рис. 9).

Обсуждение

В ряде исследований, посвященных лечению эпилепсии с использованием рТМС, показано снижение числа приступов и интериктальной пароксизмальной активности. Прослеживается вариабельность результатов, которая была связана с разнообразием как эпилептических синдромов у пациентов, так и параметров магнитной стимуляции. Применение предложенной нами методики рТМС привело к выраженной редукции частоты приступов не только в течение курса стимуляции, но и спустя 1–3 месяцев после завершения сочетанной терапии. Более того, выбранная интенсивность импульсного магнитного поля (20% от ММИ) и позиция индуктора (над зоной проекции височной доли) позволили проводить терапию, не получая побочных эффектов, которые возникают при рТМС, по мощности близкой к моторному порогу (головная боль, боли в мышцах шеи и контралатеральных конечностей).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении частоты приступов на 91,9% в течение курса рТМС и на 75% в последующие 4 недели. Эти результаты подтверждают данные других авторов, которые получили снижение частоты приступов на 50–72% [14, 16, 17, 21, 26–31]. Высокая эффективность рТМС в нашем исследовании, по-видимому, обусловлена относительной однородностью исследуемой группы, а также параметрами импульсного магнитного поля и зоной стимуляции. Согласно полученным нами данным, 87,9% пациентов не имели приступов к концу проведения сочетанной терапии, данный показатель достоверно отличался от базового уровня на протяжении последующих 1–3 месяцев.

Имеются работы с использованием рТМС частотой 1 Гц и интенсивностью 120% от моторного порога (МП) в течение

15 минут на протяжении 5 дней у 12 больных с парциальными приступами: такая стимуляция не приводила в значимой редукции частоты приступов [31]. Возможно, это связано с использованием более высокой интенсивности магнитного поля и применением восьмиобразного индуктора. В других исследованиях рТМС частотой 1 Гц и интенсивностью, равной 100% от МП, проводимой над vertex круглым индуктором в течение 30 минут дважды в день (5 дней) у 17 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией также не возникало достоверного снижения числа приступов [30]. Использование высокоинтенсивного магнитного поля, по нашему мнению, вызывает активацию возбудимых систем мозга, что не позволяет активно включиться ингибиторным противоэпилептическим механизмам и достичь необходимого тормозного воздействия на эпилептогенез.

Использование подпороговой стимуляции при частоте 0,3 Гц интенсивностью 90% от МП (100 стимулов в день, 2 раза в неделю в течение трех месяцев над vertex) у 5 больных показало достоверную эффективность рТМС [14]. Следует отметить, что в данном случае наилучший эффект достигнут у больных с кортикальной дисплазией, у которых снижение числа приступов достигало 43,1%. рТМС частотой 0,5 Гц (65% от ММИ) у 8 больных и частотой 1 Гц (70% от ММИ) у 12 пациентов с использованием восьмиобразного койла над зоной кортикальной дисплазии (также в течение 5 дней) приводила к снижению частоты приступов на 57,3%, сохранявшемуся в течение месяца [16, 17].

М. Kinoshita и соавт. использовали рТМС частотой 0,9 Гц (90% от МП) в течение 5 дней у 7 пациентов с фармакорезистентной экстраатемпоральной эпилепсией. Частота всех приступов снизилась на 19,1%, причем простые парциальные приступы урежались на 7,4%, а сложные парциальные приступы – на 35,9% [21]. Более того, магнитная стимуляция частотой 1 Гц у 6 пациентов с *epilepsia partialis continua*

во время припадка приводила к прекращению приступа на 30 минут у 50% пациентов и на сутки и более – у остальных 50% больных [26].

R. Cantello и соавт. использовали рТМС частотой 0,3 Гц при интенсивности, равной 100% от МП, круглым индуктором, располагающимся над vertex, в течение 5 дней у 43 больных с фокальными неокортикальными эпилептическими синдромами. Было обнаружено снижение числа приступов по сравнению с периодом до магнитной стимуляции, что было наиболее выражено на 3-й неделе после курса рТМС. В данном исследовании у 1/3 пациентов снизилось число и продолжительность пароксизмальной эпилептической активности на ЭЭГ [15]. В исследовании с более длительным курсом рТМС (2 недели) над эпилептогенной зоной (0,5 Гц, 120% от МП) отмечено достоверное снижение частоты припадков на 71% в течение этого времени, а в течение последующих двух месяцев – на 50% [27]. Последнее сообщение о возможности применения низкочастотной (0,5 Гц, 90% от МП) рТМС в течение 2 недель содержит информацию о снижении числа приступов в неделю у 17 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на 60%, числа дней с приступами – на 42,5%, распространенности эпилептической активности – на 15,9% [28]. Очевидно, что современные исследования противосудорожной эффективности рТМС развиваются в

направлении удлинения временного промежутка воздействия магнитного поля, а анализ предыдущих работ показал наилучший результат в случае использования низкоинтенсивной магнитной стимуляции. Метаанализ, проведенный в 2011 г., установил гетерогенность групп и методик рТМС при эпилепсии. При этом была выявлена безопасность и эффективность магнитной стимуляции, особенно в случае кортикальной дисплазии [20].

Согласно современным представлениям и результатам экспериментальных исследований, механизм модуляторных ингибиторных изменений связан с возможностью рТМС вызывать долговременную синаптическую депрессию или долговременную потенциацию. Эти длительно существующие феномены, возможно, лежат в основе противосудорожных эффектов низкочастотной магнитной стимуляции.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования с использованием рТМС и субтерапевтических доз АЭП показал, что курсовое использование такого лечебного подхода позволяет уменьшить число приступов и интериктальных разрядов. Применение рТМС низкой частоты и интенсивности в комплексной терапии эпилепсии позволяет избежать развития побочных эффектов, обеспечивая высокую противосудорожную эффективность.

Список литературы

1. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. и др. Современные принципы терапии эпилепсии. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 6: 24–36.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: МИА, 2010.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010.
4. Кистень О.В. Итоги и перспективы развития транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии. Новости медико-биологических наук 2010; 3: 112–123.
5. Кистень О.В. Эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в пикротоксиновой модели судорог. Новости медико-биологических наук 2011; 4: 160–171.
6. Кистень О.В. Оценка противосудорожного действия импульсных магнитных полей в модели первично-генерализованных судорог. Мед. панорама 2011; 7: 54–58.
7. Кистень О.В. Роль импульсных магнитных полей в повышении порога судорожной готовности мозга. ArsMedica 2011; 6: 59–64.
8. Кистень О.В. Противосудорожные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции в эксперименте. Известия Нац. акад. наук Беларуси 2011; 2: 64–69.
9. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Дубовик Б.В. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов. Мед. новости 2012; 1: 83–89.
10. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Улащик В.С., Дубовик Б.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и лечении эпилепсии. Новости медико-биологических наук 2009; 4: 99–108.
11. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
12. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции. М.: ИПЦ МАСКА, 2006.
13. Bae E.H., Theodore W.H., Fregni F. et al. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. Epilepsy Behav. 2011; 20: 355–359.
14. Brasil-Neto J., de Araujo D.P., Teixeira W.A. et al. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation. Arq. Neuropsiquiatr. 2004; 62: 21–25.
15. Cantello R., Rossi S., Varrasi C. et al. Slow Repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: Clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. Epilepsy 2007; 48: 366–374.
16. Fregni F., Thome-Souza S., Berman F. et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2005; 83: 57–62.
17. Fregni F.A., Otachi P., do Valle A. et al. Randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann. Neurol. 2006; 60: 447–455.
18. Funke K., Ben-Ali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS – findings obtained from animal models. J. Physiol. 2011; 589: 4423–4435.
19. Hoffmann R.E., Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1093–1102.
20. Hsu W.Y., Cheng C.H., Lin M.W. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. Epilepsy Res. 2011; 96: 231–240.
21. Kinoshita M., Ikeda A., Begum T. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy: a pilot study. Seizure 2005; 14: 387–392.
22. Kisten V., Evstigneev V., Dubovik B. et al. Anticonvulsive effects of experimental transcranial magnetic stimulation. Nonlinear Phenomena in Complex Systems 2011; 14: 269–277.

23. Kisten V., Evstigneev V., Dubovik B. et al. Substantiation of rTMS parameters to reduction of experimental convulsions. *Epilepsia* 2011; 52: 161.
24. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
25. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 314–319.
26. Rotenberg A., Bae E.H., Takeoka M. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 253–257.
27. Santiago-Rodríguez E., Cárdenas-Morales L., Harmony T. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 677–683.
28. Sun W., Fu W., Mao W. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Clin. EEG Neurosci.* 2011; 42: 40–44.
29. Tergau F., Neumann D., Rosenow R. et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy: interim analysis of a placebo-controlled study. *Epilepsia* 2002; 43: 53.
30. Tergau F., Neumann D., Rosenow R. et al. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study. *Clin Neurophysiol.* 2003; 56: 400–405.
31. Theodore W.H., Chen R., Vega-Bermudez F. et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 52: 560–562.

Transcranial magnetic stimulation in complex therapy of epilepsy

V.V. Evstigneev, O.V. Kisten'

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)

Key words: epilepsy, treatment, repetitive transcranial magnetic stimulation

Analysis of clinical, electroencephalographic and neuroimaging data of 19 patients with epilepsy after a course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with sub-therapeutic doses of anticonvulsants was performed. It was found that 1 Hz low-frequency temporal rTMS combined with anticonvulsants helps to reduce the number of weekly seizures by 91.9% during the course of this procedure, and by 75% during the month after completion of the combined course. rTMS courses lead to reduction of interictal epileptiform activity and decrease in the number of patients with pathological epileptic

EEG phenomena, which may be seen not only in the stimulation period, but also during the following 4–12 weeks. rTMS has the long lasting effects on EEG parameters: increase in the alpha-rhythm power with frequency-spatial structure improvement, and decrease in the theta-rhythm and pathological beta-rhythm with minimization of the number and size of their foci. The use of low-frequency and low-intensity rTMS together with sub-therapeutic doses of anticonvulsants allows avoiding the development of side effects and ensuring high anti-seizure activity.

Контактный адрес: Евстигнеев Виктор Владимирович – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии последилового образования. 220119, РБ, Минск, ул. П. Бровки, 3/3. Тел.: +375 17 295 43 48, факс: +375 17 296 45 16; e-mail: w.evst@tut.by;

Кистень О.В. – доц. каф. неврологии и нейрохирургии.

Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии

А.М. Овезов, М.А. Лобов, Е.Д. Надькина, П.С. Мятчин, М.В. Пантелеева, А.В. Князев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

К настоящему времени получены убедительные свидетельства негативного влияния общего обезболивания на головной мозг и развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Отсутствие общепринятых подходов к медикаментозной профилактике ПОКД делает актуальной проблему интраоперационной церебропротекции. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включено 40 пациентов (возраст 17–69 лет), которым выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола и фентанила. Больные рандомизировались в 2 группы по 20 чел. Основная группа получала в интраоперационном периоде цитиколин (Цераксон®) 1000 мг внутривенно в 200 мл NaCl; в контрольной группе использовался только физиологический раствор. Выполнялся интраоперационный мониторинг показателей центральной гемодинамики, оценивалась адекватность анестезии. Исходно на 1-е и 3-и сутки после операции проводилось нейропсихологическое тестирование (компьютерные таблицы Шульте, тест запоминания 10 слов), оценивался уровень тревоги и депрессии (шкала HADS). Обе группы исходно были сопоставимы по демографическим показателям, наличию сопутствующей патологии, когнитивному статусу и уровню тревожности. Анестезия была адекватной при эквивалентном расходе пропофола и фентанила в обеих группах. Характеристики периода посленаркозной реабилитации оказались значительно лучше в основной группе ($p < 0,05$). На 1-е сутки после операции ПОКД наблюдалась у 20% больных основной группы и у 50% контрольной ($p < 0,05$). На 3-и сутки у больных, получавших Цераксон, показатели долговременной памяти и внимания улучшились по сравнению с контролем на 56% и 14,3% соответственно ($p < 0,05$). Результаты тестирования по шкале HADS на 1-е сутки показали тенденцию к уменьшению уровня тревожности в основной группе, не достигшей достоверной разницы по сравнению с контрольной. Таким образом, Цераксон при интраоперационном применении не влияет на потребность в анестетике, достоверно улучшает течение периода посленаркозной реабилитации и предотвращает развитие ПОКД в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: общее обезболивание, тотальная внутривенная анестезия, послеоперационная когнитивная дисфункция, интраоперационная церебропротекция, цитиколин

Реакция человеческого организма на наркоз и операционную травму представляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессорное воздействие. Изменения в тканях, вызываемые различными классами химических соединений, реализуются через множественные механизмы, которые до сих пор полностью не изучены. Основная мишень действия анестетиков – центральная нервная система. Ранее считалось, что все эффекты общей анестезии возникают достаточно быстро и также быстро исчезают, а головной мозг возвращается к своему предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако по мере накопления данных в течение последних 10–15 лет стало очевидно, что наркоз помимо основного анальгезирующего и гипногенного эффектов может вызывать ряд побочных, которые выражаются в нарушении системной и регионарной гемодинамики, срыве системы ауторегуляции мозгового кровотока, прямом токсическом действии, нарушении синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров, что, в свою очередь, может обуславливать развитие интра- и послеоперационных осложнений. Причем диапазон неврологических нарушений весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти [8].

Проведенные еще более двух десятилетий назад экспериментальные исследования показали развитие наркоз-индуцированной апоптотической нейродегенерации, а также негативный эффект ряда анестетиков на поведенческие и когнитивные функции у детенышей различных видов

животных, включая приматов [6, 15, 16, 18, 22, 27, 28]. О наличии послеоперационных изменений когнитивных функций и об общей анестезии как одной из наиболее вероятных причин впервые заговорили еще в середине прошлого столетия, когда в 1955 г. P.D. Bedford [5] опубликовал данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. Обнаружилось, что примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде были выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности: от легкого (у большинства пациентов) до тяжелого и стойкого когнитивного дефицита, достигавшего уровня деменции (у 18 пациентов). В настоящее время когнитивные нарушения, возникшие в послеоперационном периоде, объединяются термином *послеоперационная когнитивная дисфункция*, которая развивается в ранний и сохраняется в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляется в виде нарушений памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования [24]. В отличие от послеоперационного делирия, который носит острый транзиторный характер и характеризуется обязательным флуктуирующим расстройством сознания и когнитивных функций, ПОКД развивается при сохраненном сознании в течение первой недели после вмешательства или отсроченно (спустя более 3 мес), манифестируя в виде стойкого нарушения когнитивного потенциала, имеющего тенденцию к прогрессированию с течением времени [9, 19]. Распространенность ПОКД варьирует: от 7% при выявляемости через неделю и через 3 мес после операции при

малых хирургических вмешательствах, до 41% и 17% через неделю и 3 мес соответственно – при больших вмешательствах [1, 10, 19, 20]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 81% к концу первой недели до 39% на 3-й месяц после вмешательства [7]. Помимо степени самой операционной агрессии, пожилой возраст пациента, исходный когнитивный статус (наличие умеренных когнитивных расстройств или симптомов деменции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, вид анестезиологического пособия и, наконец, низкий уровень образования пациента – все это независимые факторы риска, которые вносят свой вклад в развитие ПОКД [20]. Поскольку патофизиология ПОКД изучена недостаточно, на сегодня нет разработанной и общепринятой концепции предотвращения послеоперационных когнитивных нарушений. Рядом авторов были предложены различные профилактические меры: от оптимизации самого анестезиологического пособия с применением менее нейротоксичных анестетиков, до интраоперационного применения средств церебральной протекции, таких как лидокаин, статины, простаглин, противовоспалительные агенты (миноциклин). Однако пока ни одна из этих методик не нашла убедительного подтверждения в клинических испытаниях [7].

Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациентов, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и предотвращению.

В связи с вышеизложенным нами было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебральной нейропротекции при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания.

Цель исследования: оценить возможность использования цитиколина для интраоперационной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила.

Пациенты и методы исследования

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было обследовано 40 пациентов (возраст 17–69 лет), которым в плановом порядке выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Из исследования исключались пациенты мужского пола (в связи с доказанной гендерной зависимостью течения анестезии и периода посленаркозной реабилитации), с физическим статусом по ASA_{IV} (плохо контролируемые сопутствующие заболевания с потенциальной угрозой жизни), наличием в анамнезе поливалентной аллергии, исходно выраженным четким когнитивным дефицитом, а также потенциально не способные, по мнению исследователя, пройти процедуру нейропсихологического тестирования. Пациентки были случайным образом рандомизированы на две группы. В основной группе (n=20) в качестве средства церебральной нейропротекции использовался препарат цитиколин (Цераксон®, Феррер, Испания), вводимый интраоперационно внутривенно в

дозе 1000 мг и растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, в группе сравнения (n=20) использовали только 200 мл 0,9% раствора NaCl. Анестезиолог получал готовый раствор для инфузии до операции от третьей стороны, не зная его состава. Внутривенное введение раствора (одного цвета и объема во всех случаях) начинали со скоростью 3 мл/мин одновременно с наложением карбоксиперитонеума, параллельно стандартной инфузионной терапии. Анестезиологическое обеспечение включало премедикацию (реланиум – 10 мг, кеторолак – 60 мг в/м), индукцию анестезии (пропофол – 1,5–2 мг/кг; фентанил – 2,5–3 мкг/кг), поддержание ТВА (искусственная вентиляция легких кислородно-воздушной смесью 1:1, в/в инфузия фентанила 3–5 мкг/кг в час и пропофола 5–7 мг/кг в час) и было стандартным у всех больных. Миоплегию поддерживали введением эсмерона 0,6 мг/кг в час. Проведение анестезиологического пособия обеспечивала одна и та же бригада врачей. Интраоперационный мониторинг показателей проводился согласно Гарвардскому стандарту (ЭКГ, частота сердечных сокращений – ЧСС, неинвазивное измерение артериального давления, SpO₂, капнография, термометрия) в сочетании с расширенным нейрофизиологическим мониторингом, включавшим: биспектральный индекс (BIS), электродермальную активность (ЭДА), индекс перфузии (PI) и вариабельность сердечного ритма (BCP). У всех пациентов поддерживали одинаковый уровень угнетения сознания по BIS=40–60. Определяли интраоперационную потребность пациентов в анестетике, наркотическом анальгетике и объеме инфузионной терапии.

Результаты фиксировали на следующих этапах исследования:

- I – за сутки до операции;
- II – поступление в операционную;
- III – после интубации и перевода на искусственную вентиляцию легких (стабилизация анестезии);
- IV – разрез кожи (начало инсuffляции CO₂ и инфузии препарата или плацебо);
- V – середина выделения желчного пузыря (максимальная травма);
- VI – холецистэктомия;
- VII – конец операции (окончание травмы, прекращение подачи анестетиков);
- VIII – время до пробуждения пациентов;
- IX – экстубация трахеи;
- X – время до ориентации пациентов;
- XI – достижение 10 баллов по шкале Аддрета (перед переводом в палату);
- XII – 1-е сутки после операции;
- XIII – 3-и сутки после операции.

Всем пациентам проводилось исследование когнитивных функций с применением следующих нейропсихологических тестов: компьютеризированные таблицы Шульте, тест запоминания 10 слов. Уровень тревоги и депрессии оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Показатели оценивались исходно накануне операции, на 1-й и 3-й дни после оперативного вмешательства. Результаты представлены как среднее (M), максимальное и минимальное значения (Min–Max), ввиду ненормальности распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова) статистическая значимость определялась с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни – двухсторонний точный p(U); обработка данных проводилась с помощью пак-

та программ Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., США). Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, массе тела, физическому статусу по ASA, продолжительности операции и анестезии, потребности в препаратах для проведения ТВА и в объеме инфузионной терапии. Сводные данные представлены в табл. 1.

Изменения гемодинамики в обеих группах носили односторонний характер при стабильности показателей среднего артериального давления и ЧСС (рис. 1 и 2). Однако вегетостабилизирующий эффект цитиколина проявлялся в меньших интраоперационных значениях ЧСС, в среднем на 8–10%. На III и VI этапах исследования разница в значениях ЧСС достигала 15% ($p < 0,05$). У всех пациенток адекватность анестезии была достаточной (в соответствии с данными мониторинга BIS, ЭДА, ВСР) при эквивалентном расходе пропофола и фентанила в обеих группах. На V этапе, при максимальной хирургической травме (рис. 3) наблюдалась достоверно меньшая величина BIS в основной группе

таблица 1: Общая характеристика групп пациентов, M (Min–Max)

Показатели	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)	p(U)
Возраст, лет	48,8 (19–69)	48,6 (23–68)	0,865
Масса тела, кг	68,3 (43–90)	70,7 (48–95)	0,820
Физический статус по ASA, %:			
ASA _I	55	50	0,875
ASA _{II}	45	55	0,875
Время, часы:			
операции	1,11 (0,77–1,48)	1,25 (0,68–2,15)	0,459
анестезии	1,41 (1,08–1,77)	1,73 (1,27–2,52)	0,459
Потребность в препаратах за время операции:			
пропофол, мг/(кг·ч)	4,80 (3,68–6,78)	5,32 (3,16–8,15)	0,494
фентанил, мкг/(кг·ч)	4,30 (2,31–7,75)	4,48 (2,91–9,00)	0,864
эсмерон, мг/(кг·ч)	0,67 (0,50–0,86)	0,63 (0,38–1,01)	0,691
Объем инфузии, мл/(кг·ч)	13,03 (6,99–15,06)	10,39 (5,59–15,27)	0,167

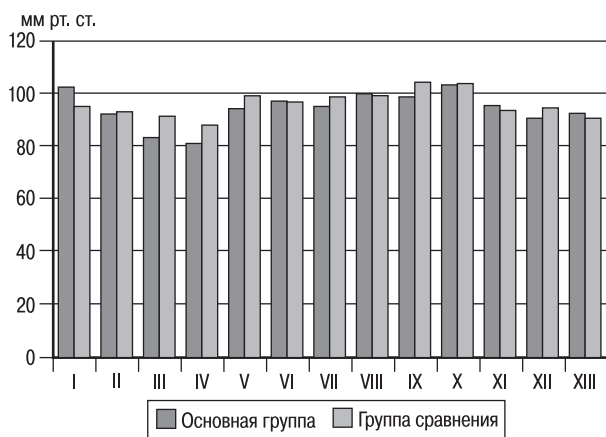


рис. 1: Динамика среднего артериального давления на этапах исследования. $p(U) > 0,1$.

($p = 0,017$). Начиная с момента восстановления сознания, в основной группе отмечалось восстановление электродермальной активности (рис. 4), статистически значимое по отношению к группе сравнения. Характеристики периода посленаркозной реабилитации также оказались достоверно лучше в группе пациентов, получавших цитиколин, в сравнении с группой без церебропротекции (табл. 2).



рис. 2: Динамика ЧСС на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.



рис. 3: Динамика BIS на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.



рис. 4: Динамика ЭДА на этапах исследования.

* – $p(U) < 0,05$.

таблица 2: Характеристика периода восстановления после анестезии в группах.

Группа	Время до восстановления сознания, мин	Время до экстубации, мин	Время до ориентации, мин	Достижение 10 баллов по шкале Aldrete, мин
Основная группа, M (Max–Min)	3,6 (1,6–10,5)	15,0 (5,0–22,1)	16,4 (6,5–3,8)	20,1 (12,6–26,3)
Группа сравнения, M (Max–Min)	10,1 (3,8–18,4)	22,4 (12,8–33,1)	24,0 (14,2–35,8)	28,1 (18,3–38,9)
p (U)	0,022	0,013	0,015	0,007

Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде в целом соответствовали возрастным нормативам у всех обследованных пациентов. Нейропсихологическое обследование, проведенное на 1-е сутки после операции, показало наличие признаков ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% оперированных ($p < 0,05$). На 3-и сутки после операции у пациентов основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались в среднем на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Результаты теста «Таблицы Шульце» также оказались выше в среднем на 14,3% в основной группе на 3 сутки после операции ($p < 0,05$). Пациенты группы сравнения затрачивали большее время на прохождение теста и допускали большее количество ошибок в каждой из таблиц.

Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS показала, что на 1-е сутки после операции уровень субклинически выраженной тревоги и депрессии становился меньше после операции в обеих группах с большей тенденцией к уменьшению в пользу основной группы.

Обсуждение

ПОКД как проявление послеоперационной энцефалопатии, представляя собой негрубое нарушение ряда когнитивных процессов, таких как память, внимание, исполнительные функции, осложняет течение раннего послеоперационного периода и оказывает в последующем дезадаптирующее влияние на пациента, снижая качество его жизни. К настоящему времени нет единой теории патогенеза развития ПОКД, однако большинство авторов приходят к мнению о его мультифакториальности. Большое влияние оказывает как прямое нейротоксическое влияние анестетиков на головной мозг, так и сама операция, особенно внутриоперационные осложнения, такие как аритмия, продолжительная гипотензия, неадекватная вентиляция легких. Совокупность факторов операционно-анестезиологического стресса, основной патологии, а также сопутствующих заболеваний пациента, исходного состояния когнитивных функций (когнитивный резерв) является основой развития ПОКД в послеоперационном периоде [4].

В нашем исследовании с целью минимизации факторов риска и иных факторов была взята однородная группа пациентов не старше 70 лет, схожих по демографическим показателям и оптимизированных по исходному когнитивному статусу, основному заболеванию и наличию сопутствующей соматической патологии. Однако, даже несмотря на одинаково низкий уровень хирургической агрессии и использование адекватного и стандартизированного анестезиологического пособия, послеоперационные когни-

тивные нарушения были выявлены у 50% больных, не получавших церебральной протекции.

В наших предыдущих работах [2, 3], ставя задачи понимания патогенетических механизмов развития ПОКД, мы изучали показатели свободнорадикального процесса (СРП) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в периоперационном периоде. В ходе исследования было установлено, что в период вводного наркоза отмечается достоверное увеличение хемилюминесцентных (базального и стимулированного) показателей генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, незначительное возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) и антиперекисной активности (АПА) плазмы. По мере увеличения концентрации основного анестетика в крови и в дальнейшем на максимуме глубины угнетения происходит резкое увеличение показателей АФК лейкоцитами и дальнейшее возрастание содержания МДА. По окончании операции и прекращении введения анестетика наблюдается умеренное снижение показателей генерации АФК лейкоцитами наряду с активацией системы АОЗ (увеличение АПА плазмы) и дальнейшим ростом уровня МДА в плазме. Через сутки после операции нами было выявлено повторное увеличение показателей генерации АФК лейкоцитами, прогрессирующее увеличение содержания МДА и падение АПА плазмы ниже исходного уровня. Подобные изменения были найдены у пациентов как при малых хирургических вмешательствах, так и при длительных кардиологических операциях в условиях искусственного кровообращения. При сопоставлении показателей церебрального кровотока, СРП и АОЗ в периоперационном периоде нами было установлено, что «первая волна» генерации свободных форм кислорода соответствовала максимальной интраоперационной гипопфузии мозга, вторая – реперфузии через сутки после операции. Вышеописанная динамика показателей напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно – синдром «ишемии-реперфузии». Таким образом, можно предположить, что во время оперативного вмешательства под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга, а диссоциация между параметрами СРП и АОЗ через сутки после операции свидетельствует о развитии оксидантного стресса, ускорении процессов клеточного апоптоза, что в конечном итоге приводит к повреждению и гибели нейронов, вероятно, и обуславливающих когнитивный дефицит после операции.

В этой связи применение фармакологических средств интраоперационной защиты мозга, обладающих нейропротективными свойствами и способностью влиять на различные звенья ишемического каскада, на наш взгляд, представляется оправданным. В нашей работе в качестве средства церебральной защиты использовался цитиколин – нейропротективный препарат, имеющий обширную доказательную базу и показавший свою эффективность и безопасность у тысяч пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Цитиколин является эндогенным мононуклеотидом и важным промежуточным звеном в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, а также принимает участие в метаболизме ацетилхолина. Было показано, что цитиколин стимулирует синтез фосфатидилхолина, сфингомиелина, предотвращает высвобождение жирных кислот, восстанавливает активность $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ азы, увеличивает синтез глутатиона и повышает активность глутатионредуктазы, а также улучшает холинергическую передачу, обладая модулирующим эффектом на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы. В ряде экспериментальных работ на моделях острой церебральной ишемии и

когнитивного дефицита у крыс было показано, что цитиколин уменьшал объем инфаркта, стимулировал нейрогенез в периинфарктной зоне, улучшал функциональное восстановление, а также восстанавливал способности к обучению у экспериментальных животных, тем самым убедительно доказывая свои не только нейропротективные, но и нейро-репаративные свойства [26]. В многочисленных клинических исследованиях цитиколин показал свою эффективность у больных с ишемическим инсультом, войдя в Европейские рекомендации по лечению ишемического инсульта как единственный нейропротектор, рекомендованный к использованию [14]. Положительные эффекты препарата были также продемонстрированы при черепно-мозговых травмах различной степени тяжести, а также у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого и нейродегенеративного генеза [11]. Следует отметить, что контролируемых исследований по применению цитиколина в профилактике ПОКД в интраоперационном периоде, равно как по изучению его влияния на потребность в анестетике, до настоящего времени не проводилось.

В нашей работе цитиколин положительно влиял на характеристики периода посленаркозной реабилитации, уменьшая время до пробуждения, экстубации и ориентации пациента. На наш взгляд, основное значение для этого имело достоверное ускорение электродермальной активности к концу операции, вероятно, за счет более быстрого восстановления холинергических связей — как следствие одного из эффектов препарата. Центральный холинергический дефицит, который может развиваться как вследствие действия самих анестетиков, так и в результате интраоперационной гипоксии и ишемии, по мнению ряда авторов, играет важную роль в развитии ПОКД [12, 23]. Результаты нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде показали позитивное действие цитиколина (Цераксона) на параметры памяти и внимания, в то время как в группе сравнения у половины пациентов выявлялось

снижение кратковременной и долговременной памяти, отмечалась недостаточная концентрация внимания наряду с его неустойчивостью и истощаемостью.

Различными авторами было рекомендовано проводить исследование тревоги и депрессии у оперированных пациентов, поскольку при наличии этих состояний показатели нейропсихологических тестов могут изменяться [13, 21]. Однако ряд работ опроверг существование таких корреляций, подтверждая лишь взаимосвязь с субъективными жалобами пациента [17, 25]. В нашем исследовании количество пациентов с признаками субклинической тревоги и депрессии уменьшалось после операции в обеих группах, но при этом несколько лучшие показатели на 1-е сутки отмечены в группе пациентов, получавшей цитиколин ($p > 0,05$). Положительных корреляций между уровнем тревожности/депрессии и когнитивными нарушениями не получено: в группе сравнения выявлено достоверно больше пациентов с когнитивным дефицитом при сопоставимом с основной группой уровне тревоги и депрессии.

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности церебральной протекции при оперативных вмешательствах свидетельствуют, что препарат цитиколин (Цераксон), применяемый интраоперационно в виде внутривенной инфузии в дозировке 1000 мг, не влияет на потребность в анестетике, достоверно улучшает течение периода посленаркозной реабилитации и предотвращает развитие когнитивного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Учитывая полимодальный нейропротективный и нейро-репаративный эффект препарата, представляется перспективным его использование не только как средства профилактики развития ПОКД, но и как средства коррекции возникших нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Список литературы

1. *Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В.* Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. *Анестезиология и реаниматология* 2009; 3: 20–24.
2. *Князев А.В., Пантелеева М.В.* Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и постоперационном периодах. *Альманах клинической медицины* 2001; Т. IV: Актуальные вопросы практической неврологии: 254–259.
3. *Лобов М.А., Болевич С.Б., Гринько А.Н. и др.* Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей // *Альманах клинической медицины* 2006; Т. VIII: 170–172.
4. *Федоров С.А., Большедворов Р.В., Лихванцев В.В.* Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии. *Вестн. интенс. терапии* 2007; 4: 17–25.
5. *Burford P.D.* Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269:259–263.
6. *Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S. et al.* Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology* 2010; 112: 834–841.
7. *Burkhart C.S.* Can postoperative cognitive dysfunction be avoided? *Hosp. Pract. (Minneapolis)*. 2012; 40: 214–223.
8. *Chong K.Y., Gelb A.W.* Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. *Acad. Med. Singapore* 1994; 23: 145–149.
9. *Demeure M.J., Fain M.J.* The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 203: 752–757.
10. *Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P.* Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg.* 2011; 112: 1179–1185.
11. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD000269.
12. *Fodale V., Santamaria L.B.* The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1207.
13. *Gilberstadt H., Aberwald R., Crosbie S. et al.* Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients. *Arch. Intern. Med.* 1968; 122:109–115.
14. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
15. *Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y. et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in

the developing rat brain and persistent learning deficits. *J. Neurosci.* 2003; 23: 876–882.

16. Johnson S.A., Young C., Olney J.W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice. *J. Neurosurg. Anesth.* 2008; 20: 21–28.

17. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S. et al. ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351–1357.

18. Levin E.D., Uemura E., Bowman R.E. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991; 13: 461–470.

19. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857–861.

20. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18–30.

21. Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 1289–1295.

22. Paule M.G., Li M., Allen R.R. et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol. Teratol.* 2011; 33: 220–230.

23. Pratico C., Quattrone D., Lucanto T. et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med. Hypotheses* 2005; 65: 972–982.

24. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesth. Scand.* 2001; 45: 275–289.

25. Sauer A.M., Kalkman C., van Dijk D. Postoperative cognitive decline. *J. Anesth.* 2009; 23:256–259.

26. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev. Neurol.* 2011; 52 (Suppl. 2): S1–S62.

27. Slikker W.Jr., Zou X., Hotchkiss C.E. et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol. Sci.* 2007; 98: 145–158.

28. Zhang X., Xue Z., Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2008; 447: 109–114.

Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anesthesia

A.M. Ovezov, M.A. Lobov, E.D. Nad'kina, P.S. Myatchin, M.V. Panteleeva, A.V. Knyazev

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov

Key words: general anesthesia, total intravenous anesthesia, postoperative cognitive dysfunction, intraoperative cerebral protection, citicoline

At present there is strong evidence of negative influence of general anesthesia on the brain, with the development of postoperative cognitive dysfunction (POCD). The lack of generally accepted approaches to medicamentous prevention of POCD raises the question of intraoperative cerebral protection. Forty female patients (aged 17–69 years) who underwent laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anesthesia (TIVA) based on propofol and fentanyl were included in the randomized double-blind placebo-controlled study. Twenty patients were randomly assigned to the main group and were given intraoperatively citicoline (Ceraxon, 1000 mg i.v.), and 20 patients received placebo. Hemodynamics, Harvard standard of patient's safety, bispectral and perfusion indexes were intraoperatively monitored. Neuropsychological testing including tables of Schulte, the 10 words recall test and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were performed preoperatively, as

well as on day 1 and day 3 after surgery. Both groups were matched by demographics, coexisting pathology, preoperative cognitive status and anxiety. Anesthesia was adequate with equivalent demand of anesthetics in all patients. Post-anesthesia recovery period parameters were significantly better in the treatment group compared to placebo ($p < 0.05$). On day 1, POCD was detected in 20% of patients in the treatment group and in 50% in the placebo group ($p < 0.05$). On day 3, improvement of long-term memory (by 56%) and attention (by 14.3%) was observed in the Ceraxon group comparing to placebo ($p < 0.05$). HADS results on day 1 did not show any significant difference between the groups, but a positive trend of the decrease of anxiety in the treatment group was observed. Thus, Ceraxon used intraoperatively does not influence on anesthetic consumption, significantly improves the course of postanesthetic recovery and prevents the development of POCD in the postoperative period.

Контактный адрес: Овезов Алексей Мурадович – докт. мед. наук, руководитель отд. анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7(495) 631 05 91; e-mail: amolex@mail.ru;

Лобов М.А. – рук. отд. детской неврологии;

Надькина Е.Д. – мл. науч. сотр. отд. анестезиологии-реанимации;

Мятчин П.С. – мл. науч. сотр. отд. детской неврологии;

Пантелеева М.В. – науч. сотр. отд. детской неврологии.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon), Регистрационный номер ЛСР-000089, МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). **Показания к применению:** острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
000 "Такеда Фармасьютикалз": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: май 2013.



Изменения в нигростриатных образованиях мозга при моделировании паркинсонизма, индуцированного ротеноном (количественное иммуноморфологическое исследование)

Д.Н. Воронков, Ю.В. Дикалова, Р.М. Худоевков, Н.Г. Ямщикова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Для исследования одного из наиболее распространенных заболеваний нервной системы – паркинсонизма – у крыс Вистар моделировали данное состояние путем длительного введения пестицида ротенона, после чего методами иммуноморфологии и компьютерной морфометрии изучали изменения нейронов и нейроглии в нигростриатных образованиях мозга. Обнаружили, что под влиянием ротенона у животных снижалась двигательная активность и появлялись симптомы экспериментального паркинсонизма, что сопровождалось уменьшением в черной субстанции интенсивности окрашивания на тирозингидроксилазу в отростках нейронов и накоплением α -синуклеина в телах нейронов, а также значимым уменьшением числа дофаминовых нейронов в ростральном отделе черной субстанции. В дорсальном отделе стриатума обоих полушарий мозга ротенон вызывал очаги деструкции, окруженные валом активированных астроцитов. Таким образом, модель паркинсонизма, индуцированного ротеноном, характеризуется дегенеративными изменениями дофаминовых нейронов черной субстанции с отложением в них агрегатов α -синуклеина, локальной и симметричной деструкцией структур стриатума с вовлечением в процесс дофаминергических волокон, нейронов, нейроглии и церебральных сосудов, что, вероятно, является следствием нарушения митохондриального дыхания, вызываемого ротеноном.

Ключевые слова: паркинсонизм, головной мозг, стриатум, черная субстанция, митохондриальные токсины, иммуногистохимия, тирозингидроксилаза, глиофибрилярный кислый астроцитарный белок, α -синуклеин

Паркинсонизм представляет собой клинический синдром, характерный для обширной группы нейродегенеративных заболеваний, к которым в первую очередь относят болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию, прогрессирующий супрануклеарный паралич и др., для которых общим является повреждение дофаминергической иннервации базальных ядер мозга [9]. Предполагается, что в основе развития паркинсонизма лежит сочетание генетической предрасположенности и влияния токсичных факторов окружающей среды [6, 16]. Так, в районах США с развитым индустриальным производством и сельским хозяйством болезнь Паркинсона регистрируется достоверно чаще [11]. Кроме того, ряд исследований указывают на взаимосвязь между применением в сельском хозяйстве пестицидов, в частности, ротенона, и возникновением болезни Паркинсона [12, 15].

Одной из причин гибели дофаминовых нейронов при болезни Паркинсона считается нарушение функций митохондрий, приводящее к окислительному стрессу. В эксперименте *in vitro* ротенон нарушал синтез и сборку белков цитоскелета, репликацию ДНК, везикулярный транспорт медиаторов [26], а при системном введении он повреждал центральные и периферические дофаминовые нейроны [3].

Причины повышенной уязвимости дофаминовых нейронов могут заключаться в токсичности метаболитов дофамина, образующихся в результате неферментативного окисления. Отмечено, что активация свободнорадикальных процессов нарушает работу убиквитин-протеасомной системы [27], что приводит к агрегации α -синуклеина в нейронах и образованию агрегатов, похожих на тельца Леви [23] – специфические для болезни Паркинсона включения. В связи с вышеизложенным, воспроизведение паркинсонизма с помощью пестицида ротенона может служить удобной моделью для изучения закономерностей развития нейродегенеративного процесса в нигростриатных образованиях мозга.

Цель работы: методами иммуноморфологии и компьютерной морфометрии исследовать изменения нейронов и нейроглии в нигростриатных образованиях мозга крыс при моделировании паркинсонизма с помощью ротенона.

Материалы и методы

Работу проводили на крысах Вистар, самцах, с массой тела 180–200 г, соблюдая «Правила обращения с лабораторными животными». Экспериментальной группе (n=17) еже-

дневно, длительно (до 4-х недель), подкожно вводили ротенон в дозе 2,5 мг/кг, растворенный в диметилсульфоксиде и смешанный с растительным маслом в соотношении 2:98 [10]. Действие ротенона на поведение животных оценивали визуально и на основании их двигательной активности в тесте «открытое поле» в течение всего срока эксперимента.

Для иммуноморфологического исследования были выделены три группы: первая группа получала ротенон одну неделю (n=5), вторая – четыре недели (n=7), третья группа крыс (n=6) служила интактным контролем. Мозг животных, декапитированных гильотиной, фиксировали в 4%-ном растворе формалина, заливали в парафиновые блоки и раскладывали на фронтальные срезы, толщиной 7 мкм. Уровень срезов определяли по атласу мозга крысы [18]. Иммуногистохимическим авидин-пероксидазным методом, следуя протоколу производителя антител (Sigma), в nigrostriатных образованиях мозга выявляли локализацию тирозингидроксилазы, служащей маркером дофамина в телах и отростках нейронов, α -синуклеин, указывающий на нарушение синтеза и сборки белков в нейронах, и специфические белки астроцитарной нейроглии – кислый глиофибрилярный белок (GFAP) и глутаминсинтетазу. Окрашивание конго красным использовали для выявления в ткани амилоида по дихроизму в поляризованном свете [4]; при окрашивании срезов мозга красителем FluoroJade-C [21] выявляли дегенерирующие нейроны с помощью микроскопа Carl Zeiss Fluoval. Для морфологического контроля срезы окрашивали крезиловым фиолетовым и гематоксилин-эозином. Подсчет клеточных элементов, нейронов и нейроглии и интенсивность иммуноокрашивания ткани хвостатого ядра на GFAP и тирозингидроксилазу выполняли при помощи микроскопа Leica DMLB, оснащенного цифровой фотокамерой Leica DC-300 и программой Leica Qwin [2]. Полученные данные обрабатывали непараметрическими методами статистики (тест Манна–Уитни, ANOVA Краскелл-Уоллиса) при помощи программы Statistica 6.0.

Результаты

У крыс, получавших инъекции ротенона, начиная с первой недели, наблюдали симптомы, характерные для экспериментального паркинсонизма: дискинезию, птоз верхнего века и согбенную позу животного с загнутым хвостом, что являлось следствием ригидности мышц туловища и хвоста. Двигательная активность животных при тестировании в «открытом поле» снижалась в зависимости от длительности введения ротенона (рис. 1А). В процессе эксперимента токсическое действие ротенона привело к гибели 30% животных, максимум летальности приходился на первые две недели введения препарата.

Под влиянием ротенона иммуноокрашивание на тирозингидроксилазу в телах и отростках нейронов компактной части черной субстанции снижалось (рис. 1Б, 2А), а плотность распределения нейронов по сравнению с контролем значительно уменьшалась на 25% в ростральном отделе компактной части черной субстанции, в области, расположенной на удалении от -4,7 до -4,9 мм от брегмы (рис. 1В). Иммуногистохимическая реакция на α -синуклеин под влиянием ротенона характеризовалась неравномерной локализацией в телах нейронов черной субстанции, что проявлялось от слабого до интенсивного окрашивания агрегированного белка (рис. 2Б).

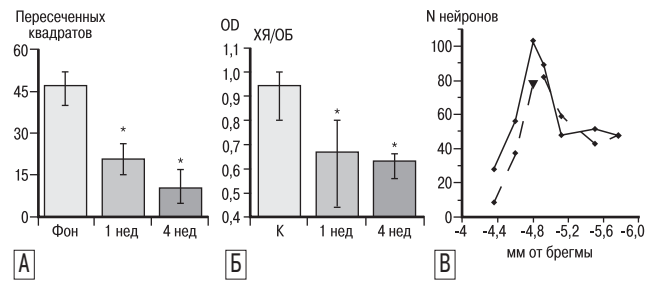


рис. 1: Количественные изменения двигательной активности и дофаминергических структур в nigrostriатной системе животных, получавших ротенон.

А – изменения двигательной активности животных (число пересеченных квадратов в тесте «открытое поле», медиана по группе), получавших ротенон на протяжении одной (1 нед) и четырех (4 нед) недель по сравнению с исходными значениями (Фон). * - $p < 0,05$ тест ANOVA Краскелл-Уоллиса. Показаны медианы и квартили в группах.

Б – снижение иммуноокрашивания на тирозингидроксилазу в стриатуме крыс, получавших ротенон на протяжении одной и четырех недель, в сравнении с контрольной группой (К). Представлено отношение интенсивности окрашивания хвостатого ядра (ХЯ) и обонятельных бугорков (ОБ). Обозначения – как на рис. 1А. В – распределение числа дофаминергических нейронов (медиана) черной субстанции по rostrocaudальной оси в мозге крыс, получавших ротенон на протяжении одной недели (пунктир «- -»), в сравнении с контрольной группой (сплошная линия «-»). Треугольником « \blacktriangledown » отмечена область статистически значимого ($p < 0,05$, критерий χ^2 , критерий Манна-Уитни) снижения числа нейронов.

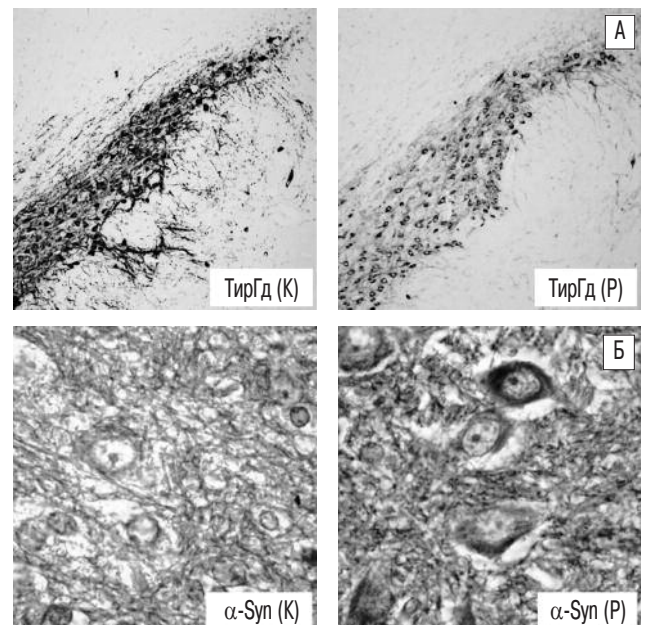


рис. 2: Иммуноморфологические изменения в черной субстанции крыс под действием ротенона.

А, Б – структуры мозга животных контрольной группы (К) и получавших ротенон (Р) ежедневно на протяжении одной недели. А – локализация тирозингидроксилазы – ТирГд (микрофото, об. x 3,2); Б – локализация α -синуклеина – α -Syn, с подкрашиванием крезиловым фиолетовым для выявления ядер нейронов (микрофото, об. x 100).

В дорсолатеральной части стриатума обоих полушарий мозга у всех подопытных крыс, вне зависимости от длительности эксперимента, регистрировали очаг деструкции

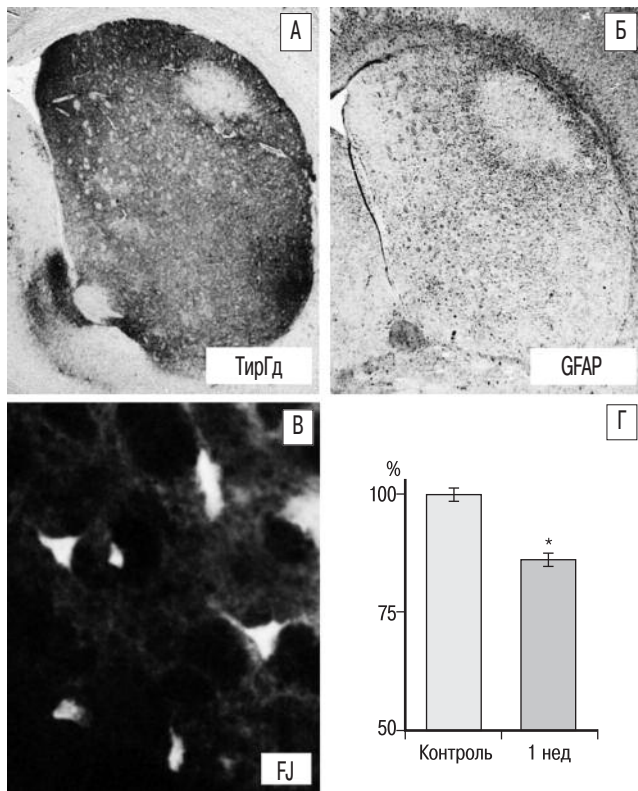


рис. 3: Иммуноморфологические изменения в стриатуме крыс под действием ротенона.

А, Б, В – структуры мозга животных, ежедневно получавших ротенон на протяжении одной недели: А, ТирГд – локализация тирозингидроксилазы (микрофото, об. х 3,2); Б, GFAP – локализация кислого глиофибрилярного белка (микрофото, об. х 3,2); В, FJ – дегенерирующие нейроны стриатума, выявляемые с помощью красителя FluoroJade (микрофото, об. х 40).

Г – снижение числа нейронов стриатума под действием ротенона (показано в процентах от интактного контроля).

* - $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни.

дофаминергических волокон, окруженный волокнами с уменьшенной экспрессией тирозингидроксилазы. Очаг занимал от 15 до 35% площади фронтального среза стриатума и значимо не менялся на протяжении эксперимента, но иммунореактивность окружающих его волокон постепенно уменьшалась (рис. 1Б, 3А). Плотность распределения нейронов в очаге повреждения, выявляемых при подкрашивании по Нисслю, уменьшалась, начиная с первой недели эксперимента. Нейродегенерация в дорсальном стриатуме была подтверждена и при окрашивании срезов мозга флуоресцентным красителем FluoroJade, выявляющим погибшие нейроны (рис.3В). При этом ротенон не влиял на интенсивность окрашивания на тирозингидроксилазу в структурах мезолимбической системы. Реакция на GFAP в очаге дофаминовой денервации значимо снижалась и при этом уменьшалось количество выявляемых астроцитов (рис. 3Б). Однако на границе очага повреждения формировался глиальный вал из активированных астроцитов, содержащих GFAP. Аналогичные изменения астроглии обнаруживали и при исследовании иммуногистохимической локализации глутаминсинтетазы – фермента, участвующего в обмене глутамата и содержащегося в отростках астроцитов.

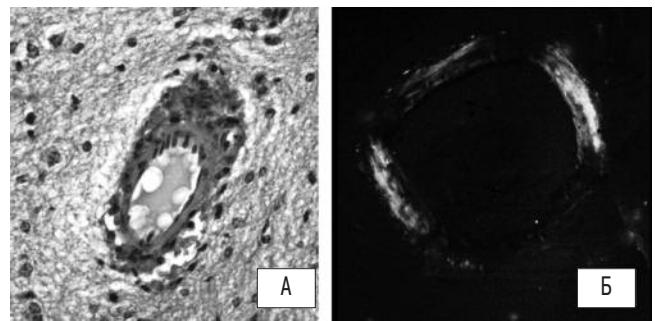


рис. 4: Изменения церебральных сосудов крыс, получавших инъекции ротенона. А – периваскулярный отек и геморрагии в стриатуме, окраска гематоксилин-эозином; Б – выявление амилоида в поляризованном свете (свечение) при окраске конго красным в стенке артериолы (микрофото, об. х 40).

На срезах мозга, окрашенных гематоксилин-эозином, наблюдали множественные фокальные геморрагии, преимущественно в подкорковых структурах мозга, в т.ч., в области черной субстанции и стриатума (рис. 4А). При окрашивании конго красным с последующей регистрацией дихроизма в поляризованном свете выявляли накопление амилоида в стенке артериол головного мозга (рис. 4Б). Кроме того, при исследовании брюшной полости животных обнаруживали геморрагии в серозной оболочке кишечника и сальника.

Обсуждение

Ротенон, обладающий свойствами ингибитора митохондриального дыхания, в отличие от токсинов, широко применяемых для воспроизведения дегенерации дофаминовых нейронов (6-OHDA и МРТР), не оказывает избирательного действия на дофаминергические структуры и при системном введении в больших дозах (10-20 мг/кг) вызывает множественные патологические изменения в различных органах и тканях [13, 19]. Однако, как показало проведенное исследование, ротенон в более низких дозах влияет преимущественно на структуры nigrostriatalной системы, что отмечают и другие авторы [13, 22, 23], а это поднимает вопрос о причинах повышенной уязвимости дофаминергических образований мозга при нарушениях митохондриального дыхания. Полученные результаты свидетельствуют в первую очередь о выраженном влиянии ротенона на отростки дофаминовых нейронов, причем отмечается характерная локализация повреждений в дорсальном стриатуме и локальное снижение численности дофаминовых нейронов в отдельной области черной субстанции. При этом выраженная гибель нейронов, по данным литературы [13, 23], отмечается после 4-й недели введения ротенона. Предполагается, что окислительный стресс, вызываемый ротеноном, приводит к нарушениям сборки, транспорта и деградации белков [7, 25], о чем свидетельствует и выявленное нами избыточное накопление α -синуклеина в нейронах черной субстанции. В свою очередь, накопление этого белка в нейронах связывают [14] со степенью нарушений внутриклеточного дыхания. Отсутствие в нашем эксперименте сформированных телец Леви, можно объяснить тем, что наблюдаемые изменения α -синуклеина отражают более ранний этап патологического процесса. Следовательно, можно предположить, что выраженное нарушение дофаминовой иннервации стри-

тума предшествует гибели нейронов черной субстанции. В связи с этим важно отметить, что и на других моделях при воздействии токсинов была показана более высокая чувствительность системы синтеза дофамина в отростках, чем в телах нейронов [5, 20], и нарушение ротеноном везикулярного транспорта дофамина [8, 29]. Не исключено, что локальное повреждение в стриатуме дофаминовых окончаний и гибель в этом очаге проекционных нейронов стриатума под действием ротенона, возможно, провоцируют ретроградную нейродегенерацию в черной субстанции.

Выявленная под действием ротенона гибель нейронов стриатума свидетельствует об их повышенной чувствительности к нарушению внутриклеточного дыхания, что также согласуется с действием другого митохондриального токсина — 3-нитропропионовой кислоты [1]. В то же время, локальное повреждение ротеноном астроглии в стриатуме и при этом ее активация вокруг поврежденной области обычно не характерны для моделей болезни Паркинсона [22]. Можно предположить, что повреждение астроглии в стриатуме может провоцировать развитие эксайтотоксических реакций и способствовать гибели нейронов стриатума по аналогии с установленными механизмами ишемического повреждения нервной ткани [17].

По-видимому, важную роль в ротенон-индуцированной нейротоксичности играют и выявленные нами сосуди-

стые нарушения, что отмечалось ранее в литературе [19]. Существенное значение в повреждении структур стриатума под действием ротенона может быть связано со слабым развитием в его структурах коллатералей сосудов [24], что определяет его высокую подверженность ишемии [28]. Следовательно, действие ротенона на nigrostriатную систему не однозначно. Выявленные нами изменения дофаминовой иннервации и накопление α -синуклеина в нейронах черной субстанции соответствуют картине болезни Паркинсона, но гибель нейронов стриатума более характерна для других паркинсоноподобных расстройств [13].

Таким образом, по результатам комплексного иммуноморфологического исследования было показано, что ротенон повреждает не только тела и отростки дофаминовых нейронов черной субстанции с накоплением α -синуклеина в их телах, но и формирует в стриатуме правого и левого полушарий мозга локальные очаги повреждения, в которые вовлекаются дофаминовые волокна nigrostriатной системы, нейроны стриатума, клетки астроглии и микроциркуляторное русло сосудов головного мозга. Выявленные в настоящей работе морфохимические изменения отражают многофакторность синдрома паркинсонизма, вызываемого нейротоксинами, и подчеркивают роль нарушений митохондриального дыхания при повреждении nigrostriатной системы.

Список литературы

1. Степанова М.С., Беляев М.С., Стволинский С.Л. Действие карнозина на крыс при гипоксии, отягощенной 3-нитропропионатом. *Нейрохимия* 2005; 22: 128–132.
2. Художков Р.М., Воронков Д.Н. Количественная оценка нейронов и нейроглии с помощью компьютерной морфометрии. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2010; 1: 109–113.
3. Alam M., Schmidt W.J. 1-DOPA reverses the hypokinetic behavior and rigidity in rotenone-treated rats. *Behav. Brain Res.* 2004; 153: 439–446.
4. Bancroft J.D., Gamble M. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 5th ed. London: Churchill Livingstone 2002: 303–320.
5. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 1301–1306.
6. Cicchetti F., Drouin-Ouellet J., Gross R.E. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30: 475–483.
7. Choi W.-S., Palmiter R.D., Zhengui X. Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *Cell Biol.* 2011; 192: 873–882.
8. Choi W.-S., Kruse S.E., Palmiter R.D. et al. Mitochondrial complex I inhibition is not required for dopaminergic neuron death induced by rotenone, MPP+, or paraquat. *PNAS* 2008; 105: 15136–15141.
9. Dickson D.W. Parkinson's Disease and Parkinsonism: *Neuropathology*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012; 2 (8): doi: 10.1101/cshperspect.a009258.
10. Drolet R.E., Cannon J.R., Montero L. et al. Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology. *Neurobiol. Dis.* 2009; 36: 96–102.
11. Fritsch T., Smyth K.A., Wallendal M.S. et al. Parkinson Disease: Research Update and Clinical Management. *South Med. J.* 2012; 105: 650–656.
12. Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki B.A. et al. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50: 1346–1350.
13. Höglinger G.U., Feger J., Prigent A. et al. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats. *J. Neurochem.* 2003; 84: 491–502.
14. Lehmsiek V., Tan E.M., Schwarz J. et al. Expression of mutant alpha-synucleins enhances dopamine transporter-mediated MPP+ toxicity in vitro. *Neuroreport* 2002; 13: 1279–1283.
15. Liou H.H., Tsai M.C., Chen C.J. et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997; 48: 1583–1588.
16. Massano J., Bhatia K.P. *Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012; 2 (6): doi: 10.1101/cshperspect.a008870.
17. Panicker K.S., Norenberg M.D. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia*. 2005; 50: 287–298.
18. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, 2008.
19. Radad K., Hassanein K., Moldzio R. et al. Vascular damage mediates neuronal and non-neuronal pathology following short and long-term rotenone administration in Sprague-Dawley rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2013; 65: 41–47.
20. Salvatore M.F., Pruett B.S. Dichotomy of tyrosine hydroxylase and dopamine regulation between somatodendritic and terminal field areas of nigrostriatal and mesoaccumbens pathways. *PLoS One* 2012; 7: e29867.
21. Schmued L.C., Stowers C.C., Scallet A.C. et al. Fluoro-Jade C results in ultra high resolution and contrast labeling of degenerating neurons. *Brain Res.* 2005; 1035: 24–31.
22. Sherer T.B., Betarbet R., Kimb J.-H. et al. Selective microglial activation in the rat rotenone model of Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2000; 341: 87–90.

23. *Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M. et al.* Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10756–10764.
24. *Shigeno T., McCulloch J., Graham D.I. et al.* Pure cortical ischemia versus striatal ischemia. Circulatory, metabolic, and neuropathologic consequences. *Surg. Neurol* 1985; 24: 47–51.
25. *Uversky V.N.* Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res.* 2004; 318: 225–241.
26. *Watabe M., Nakaki T.* Mitochondrial complex I inhibitor rotenone inhibits and redistributes vesicular monoamine transporter 2 via nitra-

- tion in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *Mol. Pharmacol.* 2008; 74: 933–940.
27. *Yang W., Chen L., Ding Y. et al.* Paraquat induces dopaminergic dysfunction and proteasome impairment in DJ-1-deficient mice. *Hum. Mol. Genet* 2007; 16: 2900–2910.
28. *Yoshioka H., Niizuma K., Katsu M. et al.* NADPH oxidase mediates striatal neuronal injury after transient global cerebral ischemia. *Cerebral Blood Flow Metab.* 2011; 31: 868–880.
29. *Zhu C., Vourc'h P., Fernagut P. et al.* Variable effects of chronic subcutaneous administration of rotenone on striatal histology. *Comp. Neurol.* 2004; 478: 418–426.

Brain nigrostriatal system changes in rotenone-induced parkinsonism (quantitative immune-morphological study)

D.N. Voronkov, Yu.V. Dikalova, R.M. Khudoerkov, N.G. Yamshchikova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: parkinsonism, brain, striatum, substantia nigra, mitochondrial toxins, immunohistochemistry, tyrosine hydroxylase, glial fibrillary acid protein, α -synuclein

For studying one of the commonest diseases of the nervous system, parkinsonism, long-term course of injections of pesticide rotenone to Wistar rats was used, and thereafter changes of neurons and glial cells in the nigrostriatal regions of the brain were investigated by immunohistochemical methods. It was found that rats treated by rotenone were characterized by reduced motor activity and displayed characteristics of experimental parkinsonism. These changes were accompanied by a decreased tyrosine hydroxylase staining in the processes of the s. nigra dopamine neurons and aggregation of α -synuclein in their bod-

ies, as well as by significant loss of dopamine cells in the rostral part of the s. nigra. Rotenone produced bilateral local destruction of brain tissue with surrounding activated astrocytes in the dorsal parts of the striatum bilaterally. One may conclude that a parkinsonian model induced by rotenone is characterized by degenerative changes of dopamine neurons in the s. nigra, with α -synuclein aggregation and local and symmetrical injury of the striatum (with the involvement of dopaminergic fibers, neurons, neuroglia and cerebral vessels), which presumably reflects rotenone-induced mitochondrial dysfunction.

Контактный адрес: Воронков Дмитрий Николаевич – науч. сотр. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 916-34-72; e-mail: voronkovdm@gmail.com;

Дикалова Ю.В. – мл. науч. сотр. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга;

Худоерков Р.М. – зав. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга;

Ямщикова Н.Г. – зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга.

Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса

С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета (Сент-Луис, США)

Характерной чертой нейродегенеративных заболеваний является существование многолетней латентной стадии, тогда как манифестация симптомов происходит после гибели 40–60% клеток в ранимых нейронных популяциях. Поэтому возможности нейропротекции максимальны именно в латентной стадии процесса. В статье представлены современные технологии пресимптоматической диагностики двух наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера и Паркинсона. На основании собственных и литературных данных показано, что ведущими в выявлении лиц, имеющих высокий риск развития указанных заболеваний, являются методы нейровизуализации (идентификация бета-амилоида в головном мозге, феномена гиперэхогенности черной субстанции и др.) в комбинации с рядом нейрофизиологических и молекулярно-патобиохимических тестов. Валидация предлагаемых биомаркеров и их интеграция в единые диагностические скрининговые алгоритмы является на сегодня одним из наиболее актуальных разделов неврологии.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, латентная стадия, биомаркеры, популяционный скрининг

Нейродегенеративные заболевания представляют в настоящее время одну из острейших медицинских и социальных проблем. Это обусловлено как тяжелой физической и психической инвалидизацией, наступающей в результате неуклонного прогрессирования процесса, так и возраст-зависимым характером абсолютного большинства нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся чаще всего у лиц старше 50 лет. Последнее обстоятельство в связи с демографическими особенностями современного общества и увеличением продолжительности жизни неизбежно ведет к значительному увеличению числа таких пациентов и позволяет говорить об «эпидемии» нейродегенеративных заболеваний человека в развитых странах. Так, согласно ориентировочным оценкам, болезнью Альцгеймера (БА) и болезнью Паркинсона (БП) сегодня в мире страдают, соответственно, около 26 млн и 4,5 млн чел., причем уже к 2030 г. прогнозируется удвоение этих цифр, а к 2050 – увеличение вчетверо [21, 43].

Характерной особенностью нейродегенеративных заболеваний является существование многолетней латентной стадии, наличие которой определяется длительным развитием сложных патобиохимических каскадов в нейронах-мишенях в результате нарушений конформации ключевых белков, формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и включения (β-амилоидные бляшки при БА, агрегаты α-синуклеина и тельца Леви при БП, полиглутаминовые включения при хорее Гентингтона, нейрофибриллярные клубки при таупатиях и т.д.) [5, 6]. При этом в силу пластичности ЦНС трансформация латентной стадии в клиническую происходит только после гибели не менее 40–60% клеток в соответствующих нейронных популяциях (например, в гиппокампе, височной коре или компактной части черной субстанции), что с морфохимической точки зрения означает уже существование весьма серьезной патологии [28, 61]. Положение осложняется тем, что нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер [46, 80], так что ката-

строфическая гибель основной массы нейронов и/или критическое накопление патологических субстратов в них происходит в первые 3–4 года болезни либо даже непосредственно перед ее клинической манифестацией (рис. 1). Поэтому возможности оказания помощи пациентам (от изменений режима труда и физической активности до превентивной нейропротекции и адресной патогенетической терапии) максимальны именно в латентной стадии нейродегенерации. Изучение латентной стадии позволяет детально оценить существующие компенсаторные механизмы, препятствующие до поры до времени клинической реализации болезни. В их числе можно назвать изменение активности ряда нейротрансмиттерных систем мозга,

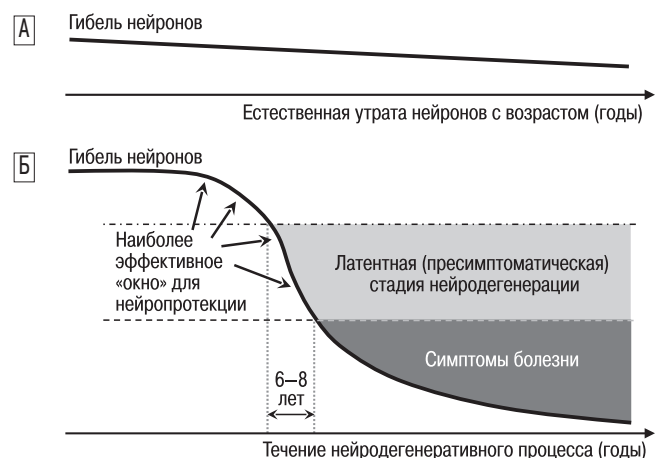


рис. 1: Сравнительная динамика гибели нейронов в компактной части черной субстанции при «нормальном» старении (А) и при БП (Б).

У лиц в общей популяции по мере старения отмечается линейная гибель нейронов *s. nigra* со скоростью 4,7% за десятилетие. При БП не менее 45–50% клеток *s. nigra* погибают за 10 лет уже в латентной и ранней клинической стадиях болезни (нелинейная динамика).

повышение экспрессии эффекторных рецепторов, разнообразные нейросетевые перестройки, действие молекулярно-генетических модификаторов [32, 44, 76].

Таким образом, идентификация латентной стадии нейродегенеративных заболеваний является чрезвычайно важной задачей, для решения которой предложено большое число новых подходов и технологий. В наши дни это один из наиболее интенсивно развивающихся разделов неврологии, в наиболее общем виде определяемый как *разработка прижизненных биомаркеров нейродегенеративного процесса* — нейровизуализационных, нейрофизиологических, молекулярно-патобиохимических (геномных, протеомных, метаболомных) и др. [10, 60]. Практически в непрерывном режиме осуществляется валидация предлагаемых биомаркеров и их интеграция в единые диагностические скрининговые алгоритмы при тех или иных формах патологии.

В статье будут представлены современные технологии идентификации латентной (пресимптоматической) стадии двух наиболее распространенных и социально значимых нейродегенеративных заболеваний человека — болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Болезнь Альцгеймера

Ведущей патоморфологической характеристикой БА является накопление в нейронах и паренхиме головного мозга патологического белка бета-амилоида (Аβ) в виде характерных бляшек, а также появление нейрофибриллярных включений, состоящих из фосфорилированного тау-белка — структурного компонента транспортного аппарата нейронов [71]. При БА доля нерастворимого Аβ в мозге увеличивается примерно в 100 раз [45]. Невритические бляшки состоят из Аβ-изоформ, преимущественно содержащих 40–42 аминокислоты, причем Аβ40 может препятствовать осаждению Аβ42, то есть обладает определенными защитными свойствами, в то время как изоформа Аβ42 считается наиболее агрессивным ранним патологическим субстратом БА [5].

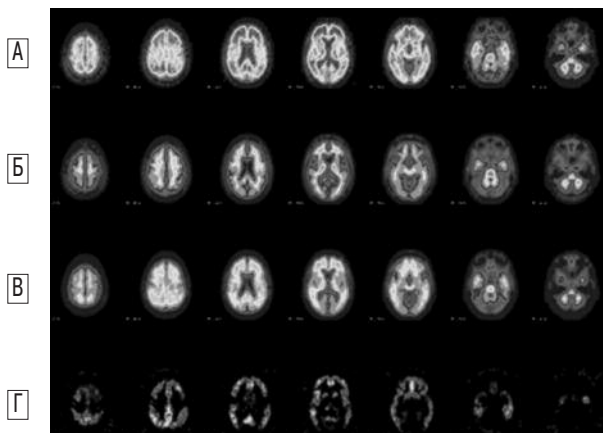


рис. 2: Регионарное накопление Аβ у лиц пожилого возраста без когнитивных расстройств и при БА (ПЭТ-исследование с радиофармпрепаратом [¹¹C]Р1В).

А — пациент с БА; Б, В — когнитивно сохранные пожилые лица (Б — низкий уровень коркового потенциала связывания, В — высокий уровень коркового потенциала связывания, выявляемый у части пациентов); Г — разностное изображение (В–Б), позволяющее визуализировать области мозга с наиболее высоким уровнем Аβ.

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

В качестве находки у 31% пожилых людей без каких-либо когнитивных нарушений установлено наличие бляшек Аβ в церебральной коре, а дальнейшие исследования подтвердили факт критического надпорогового повышения уровня Аβ в мозге при переходе от возрастной нормы к доклинической стадии БА [30, 49]. Согласно нашим собственным данным (рис. 2), патологическое накопление Аβ в головном мозге было отмечено у 42 из 223 когнитивно сохранных пожилых лиц (18,8%) [3]. При этом, как видно на рисунке, характер накопления Аβ у бессимптомных лиц в целом совпадал с таковым при БА, однако степень накопления была существенно меньше. Показано, что высокий уровень Аβ свидетельствует о достоверно большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих 3–4 лет [50].

Длительное накопление Аβ запускает в головном мозге комплекс метаболических, нейрохимических и патоморфологических изменений (*амилоидный каскад*), включая формирование нейрофибриллярных клубков, индукцию окислительного стресса, апоптоз, провоспалительные и гиперглиотические реакции в паренхиме мозга, формирование структурно-функциональной асинапсии и т.д. [4, 5, 67]. В процессы гибели клеток с появлением клинической симптоматики могут вносить свой вклад и многие другие факторы, важнейший из которых — носительство ε4-аллеля гена апополипротеина Е (апоЕ), способствующего более раннему развитию деменции за счет нарушения мембранного липидного транспорта [51].

Таким образом, концепция доклинической стадии БА на сегодня не вызывает сомнений. Поиск и исследование биомаркеров при развитии нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа — это не только ключ к доклинической диагностике, но и возможность объективного мониторинга заболевания, в т.ч. на фоне проводимой терапии. К настоящему времени наиболее подробно изучены и охарактеризованы нейровизуализационные и патохимические биомаркеры БА.

таблица 1: Региональные значения потенциалов связывания [¹¹C]Р1В при БА и у лиц пожилого возраста без когнитивных расстройств.

	Когнитивно сохранные пожилые лица		Пациенты с БА
	лица с Н-СКПС	лица с В-СКПС	
Число обследованных	181	42	16
	Потенциал связывания [¹¹ C]Р1В		
Предклинье	0,08±0,09	0,66±0,24	0,97±0,38
Префронтальная область	−0,01±0,08*	0,52±0,36*	0,96±0,46
Височная извилина	0,04±0,06*	0,41±0,22*	0,69±0,28*
Прямая извилина	−0,06±0,07*	0,37±0,23*	0,62±0,27*
Затылочная кора	0,08±0,06	0,22±0,15*	0,35±0,25*
Хвостатое ядро	−0,03±0,08*	0,33±0,22*	0,42±0,35*
СКПС	0,01±0,06*	0,49±0,22*	0,81±0,32*

Примечание: СКПС — средний корковый потенциал связывания (характеристика связывания радиофармпрепарата с Аβ, представляет собой среднюю величину потенциалов связывания для четырех областей мозга, наиболее значимых в плане накопления Аβ — предклинье, префронтальной коры головного мозга, прямой извилины и латеральных отделов височной извилины); Н-СКПС — низкий уровень СКПС (<0,18); В-СКПС — высокий уровень СКПС (≥0,18); * — статистически значимое отличие от участка интереса в предклинье (тест Стьюдента, p<0,05).

Визуализация Аβ в головном мозге. Основная роль в верификации патологического процесса альцгеймеровского типа в настоящее время отводится визуальной и количественной оценке уровня Аβ в головном мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом [¹¹C]PIB (Pittsburgh Compound B) [4, 72].

Преимущественная локализация очагов повышенного накопления Аβ на доклиническом этапе БА в значительной степени совпадает с таковой при развернутой клинической картине деменции. Избыточное накопление Аβ в латентной стадии БА бывает максимально выражено в префронтальной и в меньшей степени – в префронтальных областях коры головного мозга [11, 80]. В нашей работе первичным сайтом накопления Аβ также оказалось префронтальное (табл. 1). Затем в процесс вовлекаются прямая извилина, орбитофронтальная кора и латеральные отделы височной доли, в то время как зрительная и соматосенсорная кора накапливают Аβ значительно меньше [11, 64]. Префронтальная принадлежит к области ассоциативной коры, ответственной за процессы пространственно-ориентированного поведения и эпизодической памяти. Кроме того, префронтальная входит в состав особой группы областей головного мозга с базовой метаболической активностью в состоянии покоя – так называемой «сети по умолчанию» («default mode network»). Примечательно, что большинство регионов этой сети характеризуются наиболее высоким уровнем аэробного гликолиза по сравнению с другими областями головного мозга [3, 4]. По нашим данным, именно уровень гликолиза является важнейшим сопряженным маркером и коррелирует с уровнем накопления Аβ как в клинически манифестной, так и в доклинической (латентной) стадиях БА [79, 83].

ПЭТ-исследования способствовали подтверждению гипотезы когнитивного резерва, согласно которой лица с высоким преморбидным уровнем когнитивных функций способны переносить большую нагрузку Аβ без развития признаков деменции за счет использования компенсаторных нейропластических механизмов [75].

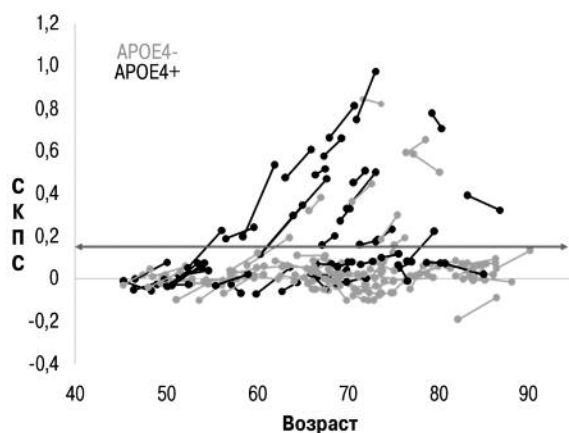


рис. 3: Динамика накопления Аβ при повторных ПЭТ-исследованиях. Красной стрелкой обозначен пороговый уровень СКПС=0,18 (средний корковый потенциал связывания), превышение которого свидетельствует о патологическом характере накопления Аβ. Черными линиями указаны носители ε4-аллеля гена апоЕ, синими – лица с отсутствием данного «аллеля риска» БА. Отчетливо видна взаимосвязь носительства апоЕ-ε4 с более высоким темпом накопления Аβ в паренхиме мозга.

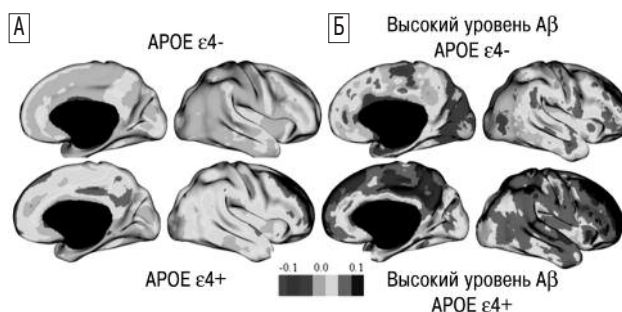


рис. 4: Характеристика темпов накопления Аβ (потенциалов связывания/год) по регионам мозга у носителей и не-носителей «аллеля риска» апоЕ-ε4 в общей группе (А, n=146) и в подгруппе с высоким уровнем коркового потенциала связывания при обоих ПЭТ-исследованиях (Б).

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

Увеличение уровня Аβ при повторном ПЭТ-исследовании (интервал между исследованиями – от 1 до 5 лет, средний интервал – 2,6±1,1 лет) было отмечено нами в 81% случаев доклинической стадии БА (рис. 3) [82]. При этом 10 из 125 обследованных лиц с исходно низким потенциалом связывания [¹¹C]PIB продемонстрировали высокий потенциал связывания при повторном ПЭТ-исследовании. Таким образом, впервые в мире была определена частота перехода из нормы в латентную стадию БА, составившая 3,1% в год. В нашей группе пациентов наличие одного или двух аллелей ε4 отмечалось у 7 из 10 чел., перешедших из возрастной нормы (низкий уровень Аβ) в латентную стадию нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. При этом у носителей аллеля ε4 частота перехода в доклиническую стадию заболевания составила 7% в год, что более чем в два раза превысило этот показатель в общей группе обследованных. Кроме того, темпы накопления Аβ в префронтальной были значительно выше у носителей аллеля ε4 по сравнению с не-носителями данного «аллеля риска» БА [82]. Этот эффект отмечался как в общей группе обследованных (0,010±0,037 ежегодно для ε4– и 0,024±0,040 ежегодно для ε4+, p=0,0091), так и в подгруппе с высоким корковым потенциалом связывания (0,008±0,029 ежегодно для ε4– и 0,052±0,045 ежегодно для ε4+, p=0,0099), но отсутствовал в подгруппе с низким корковым потенциалом связывания (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что положительный апоЕ-ε4 статус связан не только с высоким риском раннего появления бляшек Аβ в префронтальной, но и с более высокими темпами его накопления в латентной стадии БА.

При ПЭТ-оценке уровня церебрального Аβ важным является способ реконструкции участков интереса. Как правило, они реконструируются вручную с помощью индивидуальных МР-томограмм. Таким путем выделяется для анализа лишь серое вещество коры головного мозга в участке интереса и исключается белое вещество, что важно для количественной оценки [¹¹C]PIB, обладающего высоким уровнем неспецифического связывания в белом веществе. Однако это очень трудоемкий процесс, и получаемая информация ограничена лишь отобранными для исследования участками интереса, не говоря уже о расхождении в методике реконструкции между различными центрами и проблемах при сопоставлении получаемых данных. В последние годы все большее распространение получает программа автоматического сегментирования головного мозга FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, США) (рис. 5). Мы применили эту программу

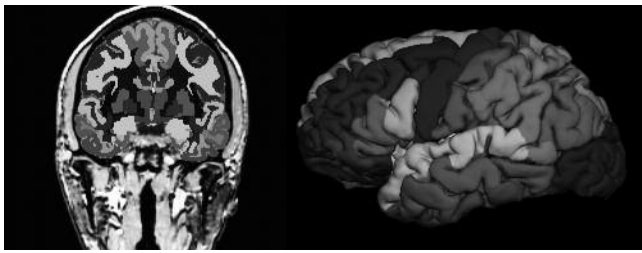


рис. 5: Программа FreeSurfer, позволяющая сегментировать головной мозг на стандартные области интереса в сером и белом веществе.

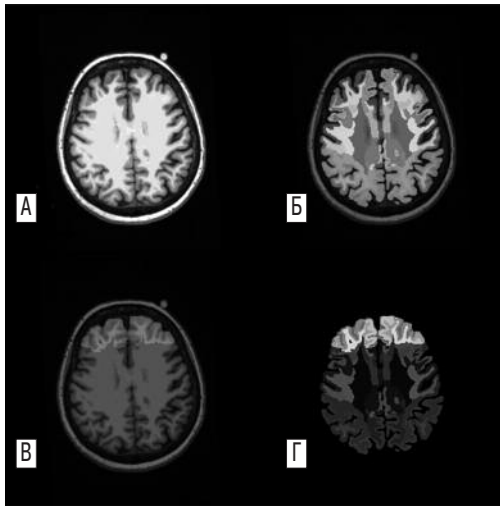


рис. 6: Участки интереса, реконструированные ручным способом и с помощью программы автоматизированной сегментации FreeSurfer (на примере одного из больных).

А – стандартная МРТ; Б – участки, полученные при сегментации с помощью FreeSurfer; В – зона интереса в префронтальной коре, реконструированная вручную; Г – сопоставление зон интереса в префронтальной коре, полученных вручную и с помощью FreeSurfer.

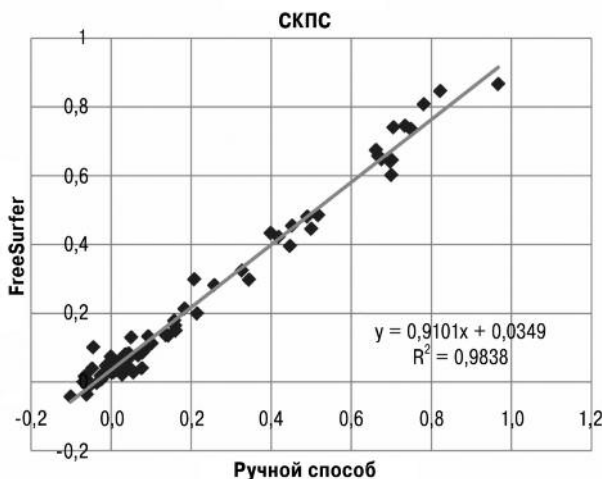


рис. 7: Корреляционный анализ между средним корковым потенциалом связывания, рассчитанным стандартным (ручным) способом и с помощью FreeSurfer.

и сопоставили данные [¹¹C]PIВ, полученные с помощью FreeSurfer, с данными ручной реконструкции участков интереса у 77 исследуемых, включавших 10 больных с БА и 67 человек без признаков когнитивных расстройств (рис. 6). Была выявлена высокая степень корреляции между потенциалами связывания [¹¹C]PIВ в аналогичных участках интереса, реконструированных двумя способами (внутриклассовые коэффициенты корреляции 0,89–0,97), а также при сопоставлении среднего коркового потенциала связывания (0,98) (рис. 7).

В проведенном исследовании мы подтвердили целесообразность использования предложенного нами ранее (в отделения радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета) способа идентификации лиц «высокого риска» – без когнитивных расстройств, но имеющих высокую вероятность их скорого появления и последующего развития клинической картины БА. Он базируется не на визуальной оценке [¹¹C]PIВ-изображений ПЭТ, а на определении *пороговой величины* среднего коркового потенциала связывания радиофармпрепарата [¹¹C]PIВ ($\geq 0,18$) и предоставляет точную количественную характеристику уровня накопления Аβ в мозге. Результаты нашего исследования на большом клиническом материале свидетельствуют о возможности использования автоматического сегментирования для региональной оценки накопления бета-амилоида как при БА, так и в латентной стадии нейродегенеративного процесса. Наш опыт говорит также о необходимости многократной, повторной оценки уровня накопления Аβ в головном мозге в сопоставлении с другими валидированными биомаркерами БА. Полученные данные четко демонстрируют устойчивость результатов повторных измерений и высокую корреляцию между потенциалом связывания [¹¹C]PIВ в динамике у лиц с различным уровнем накопления Аβ.

Другие методы нейровизуализации. Для ранней и латентной стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа существуют и другие нейровизуализационные биомаркеры, которые, однако, не столь специфичны и помогают в большей степени исследовать общий паттерн региональной церебральной патологии (в т.ч. в динамике) и патофизиологию данного процесса. Показано, что доклиническая стадия БА может сопровождаться развитием визуализируемой на МРТ атрофии гиппокампа, паралимбических отделов, височно-теменных отделов коры и некоторых других областей мозга [18, 54]. Уже на этой максимально ранней стадии заболевания, по данным функциональной МРТ покоя, выявляются отчетливые нарушения (перестройки) сложных взаимосвязей различных систем и уровней ЦНС [37, 69].

Молекулярно-патобиохимические биомаркеры. В качестве важного инструмента идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса при БА в настоящее время рассматриваются уровень Аβ42 и тау-белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). На доклиническом этапе БА уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с уровнем накопления Аβ в головном мозге [27], причем высокий уровень тау-белка сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами [68]. Уровень фосфорилированного тау (p-tau) является не менее информативным показателем, чем общий уровень тау-белка. Различные эпитопы фосфорилированного тау-белка могут использоваться для дифференцирования БА и возрастной нормы [35]. Эпитоп p-tau231 позволяет дифференцировать БА и лобно-височную деменцию [22], а p-tau181 – БА и деменцию с тельцами Леви [35]. Анализ соотношения tau/Аβ42 и

p-tau/Aβ42 в ЦСЖ у пожилых людей с сохранными когнитивными функциями позволяет прогнозировать появление клинической симптоматики БА [4].

Современная дефиниция латентной стадии БА. Благодаря развитию учения о биомаркерах нейродегенеративного процесса в настоящее время предложено выделять несколько последовательных этапов латентной стадии БА [70, 72]:

- первая стадия характеризуется лишь наличием патологически повышенного уровня Aβ в головном мозге (по данным ПЭТ), а также низким уровнем Aβ42 в ЦСЖ — *стадия бессимптомного церебрального амилоидоза*;
- вторая стадия, помимо Aβ-ассоциированного амилоидоза, характеризуется появлением синаптических расстройств и ранних проявлений нейродегенерации, о которых судят по уровню тау-белка или p-tau в ЦСЖ, снижению уровня обмена глюкозы и атрофии коры соответствующих отделов головного мозга;
- третья стадия, помимо вышеуказанных признаков и усиления накопления Aβ в головном мозге, характеризуется появлением начальных, минимально выраженных когнитивных расстройств.

Таким образом, ведущая роль в идентификации латентной стадии БА принадлежит количественной оценке уровня Aβ в головном мозге с помощью ПЭТ. Более широкому внедрению этой технологии может способствовать появление комбинированных приборов МРТ/ПЭТ («комбайнов»), представляющих собой новое поколение компактной нейровизуализационной техники с улучшенными характеристиками и адаптированными условиями эксплуатации. Мониторинг течения церебрального амилоидоза важно дополнять оценкой ключевых метаболитов в ЦСЖ (соотношение изоформ Aβ и тау-белка), участвующих в формировании нейрональных маркеров нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. По-видимому, ближайшие годы станут началом осуществления реальных стратегий популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию БА и нуждающихся в проведении превентивной нейропротекторной терапии.

Болезнь Паркинсона

Идентификация сложного патобиохимического каскада БП, в центре которого лежит нарушение конформации белка α-синуклеина — основного компонента телец Леви [53], внедрение в практику надежных методов его иммунохимического определения в веществе мозга и нейронах периферической нервной системы, а также параллельно развивающаяся концепция не двигательных проявлений БП — вот основные предпосылки, позволившие обосновать положение о длительной, многолетней премоторной (латентной) стадии нейродегенеративного процесса при данном заболевании [36, 57, 74, 78].

Вопреки традиционной точке зрения об «ограниченности» морфологического субстрата БП, затрагивающего главным образом дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных луковицах, клетках каудальной отделов ствола мозга, ядрах шва и ретикулярной формации уже в дебюте заболевания [19]. Более того, в еще более ранней, латентной стадии БП четкие нейродегенеративные изме-

таблица 2: Характерный перечень немоторных симптомов развернутой фазы БП и наиболее ранние премоторные симптомы в латентной стадии БП.

Вегетативная дисфункция	Сенсорные симптомы	Расстройства сна	Невро-психические симптомы
<ul style="list-style-type: none"> • Констипация • Ортостатическая гипотензия • Императивные позывы и недержание мочи • Импотенция • Гипер- или ангидроз 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение обоняния • Нарушение контрастности и цветовосприятия (дискриминации цветов) • Боль 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение движений в фазе «быстрого» сна • Синдром беспокойных ног • Инсомния • Дневная сонливость и приступы дневного сна • Фрагментация сна 	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Ангедония • Апатия • Психозы • Деменция • Тревога • Панические атаки

Примечание: жирным шрифтом указаны ведущие, наиболее значимые премоторные симптомы в латентной стадии БП.

нения «паркинсонического» типа (агрегаты α-синуклеина и тельца Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах — клетках мейсснера и ауэрбаха сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез, кожи и т.д. [20, 36, 40]. На этой стадии, по-видимому, имеется определенная хронологическая и топическая последовательность вовлечения различных отделов нервной системы, которая требует уточнения [41].

Основные премоторные симптомы латентной фазы нейродегенеративного процесса при БП, возникающие в результате поражения структур периферической и центральной нервной системы, представлены в табл. 2. Исходя из этого перечня и современных возможностей прижизненной идентификации церебральных изменений, свойственных БП, все известные биомаркеры данного заболевания могут быть разделены на две большие группы: клинико-физиологические и нейровизуализационные.

Клинико-физиологические биомаркеры БП. Клинико-физиологические биомаркеры БП являются недостаточно специфичными, но при этом легко определяемыми на практике. Повышение их чувствительности и информативности происходит благодаря постепенному внедрению новых инструментальных технологий скрининга, позволяющих объективизировать и измерять количественно оцениваемые показатели [78].

Одним из наиболее ранних проявлений премоторной стадии БП, возникающим ориентировочно за 15–20 лет до постановки диагноза, является нарушение вегетативных функций, обусловленное вовлечением в патологический процесс кишечных и тазового сплетений, блуждающего нерва, симпатических ганглиев и их терминалей [20]. В целом, агрегаты α-синуклеина выявляются в периферической вегетативной нервной системе у 9–17% здоровых лиц, причем у заметной части из них регистрируются те или иные премоторные проявления либо (спустя 30 месяцев после проведенной биопсии) «мягкие» симптомы паркинсонизма [48]. Типичными являются желудочно-кишечные (констипация, гипосаливация и др.), урогенитальные, сердечно-сосудистые расстройства, себорея, нарушение симпатической иннервации кожи. В проспективных исследованиях наиболее четко прослежен риск БП у неврологически здоровых лиц, имеющих склонность к запорам:

- риск развития БП у лиц, имеющих <1 перистальтического движения кишечника в день, в 2,7–4,1 раза выше по сравнению с людьми с более активной перистальтикой [9];
- помимо доказанной связи с развитием Леви-патологии, констипация также ассоциирована со сниженной плотностью нигральных нейронов (вне зависимости от наличия или отсутствия телец Леви на секции) [55].

В качестве доступной и объективной технологии скрининга лиц, имеющих высокий риск БП, предложен малоинвазивный тест, основанный на проведении игольчатой биопсии кожи или подчелюстной слюнной железы с целью иммуногистохимического выявления депозитов α -синуклеина в периферических вегетативных нейронах [13, 62]. Показано, что практически во всех исследованных случаях БП имело место накопление α -синуклеина в структурах эпидермиса, дермы (особенно – в клетках жировых и потовых желез) и слюнной железы. При этом установлены четкие дифференциально-диагностические отличия первичного паркинсонизма и синдромов паркинсонизм-плюс, что позволяет считать предложенный тест весьма перспективным для ранней идентификации пациентов с БП и лиц «высокого риска» в латентной стадии нейродегенеративного процесса [13].

Весьма ранним признаком дисфункции периферической вегетативной нервной системы в латентной стадии БП является симпатическая денервация миокарда. Она возникает вследствие дегенерации дистальных участков аксонов симпатических волокон, иннервирующих сердечную мышцу, с появлением в них агрегатов α -синуклеина и телец Леви [57, 78]. Эти изменения могут быть выявлены при проведении сцинтиграфии миокарда с изотопом ^{123}I – аналогом норадrenalина: уже в самой ранней стадии болезни имеет место снижение захвата и ускоренное «вымывание» изотоба из миокардиального компартмента [73]. Десимпатизация сердца относительно специфична именно для «болезней телец Леви» и не встречается при мультисистемной атрофии и прогрессирующем надъядерном параличе.

Более простыми, хотя и существенно менее информативными, методами диагностики вегетативной дисфункции при БП, в т.ч. в ранней и «предранней» стадиях нейродегенеративного процесса, являются специальные опросники (SCOPA-AUT и др.), ЭКГ (снижение вариабельности сердечного ритма), мониторинг артериального давления (выявление «скрытых» эпизодов ортостатической гипотензии), исследование кожных симпатических вызванных потенциалов и т.д.

С середины 1990-х гг. много внимания уделяется такому сенсорному маркеру БП, как нарушение обоняния. Оно выявляется у 90–95% пациентов с БП, связано с дегенеративными изменениями в обонятельных структурах основания мозга и появляется в среднем за 10–13 лет до манифестации двигательной симптоматики [25, 33]. Показано, что снижение обоняния характерно для БП и болезни диффузных телец Леви, но не для других паркинсонических синдромов (прогрессирующий надъядерный паралич и т.д.) [57]. У пациентов с БП степень гипосмии коррелирует с основными двигательными и недвигательными проявлениями БП, такими как нарушение поведения в фазу «быстрого» сна и др., а также с дисфункцией дофамина по данным ОФЭКТ [14]. Лица со сниженной функцией обоняния имеют более высокий риск БП либо выявления

телец Леви на аутопсии: так, по данным обширного проспективного исследования в Гонолулу, риск развития БП у неврологически здоровых людей с гипосмией возрастает в 5 раз [63]. У ближайших родственников больных БП гипосмия повышает риск развития заболевания в ближайшие 2 года на 10–20% [58]. Точность оценки степени и характера гипосмии значительно повышается при использовании специальных тестов – UPSIT (Пенсильванский тест), Sniffin Sticks и др. Несмотря на неспецифичность данного симптома, исследование обонятельных функций является одним из наиболее доступных на практике маркеров «паркинсонического» нейродегенеративного процесса. Согласно полученным нами результатам [1], у 90% пациентов с БП имеется снижение обоняния по данным применения теста Sniffin Sticks: данный тест эффективно выявляет характер гипосмии по трем параметрам – порогу, дифференциации и идентификации запахов. Нами показано, что для выявления гипосмии у пациентов с БП наиболее показателен идентификационный тест. Интересно, что обонятельная функция при эссенциальном треморе оказалась сохранной, поэтому установление четкого алгоритма ольфакторного тестирования может существенно помочь в ранней дифференциальной диагностике БП и идентификации ее латентной стадии [1, 25].

Другим недавно описанным сенсорным расстройством, выявляемым в т.ч. и в латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП, является ухудшение цветового зрения: снижение дискриминации цветов и контрастной чувствительности [56, 78]. Это наблюдение подтверждает факт дофаминовой модуляции цветовой системы сетчатки глаза: по-видимому, недостаточность ретинального дофамина избирательно производит определенные простран-

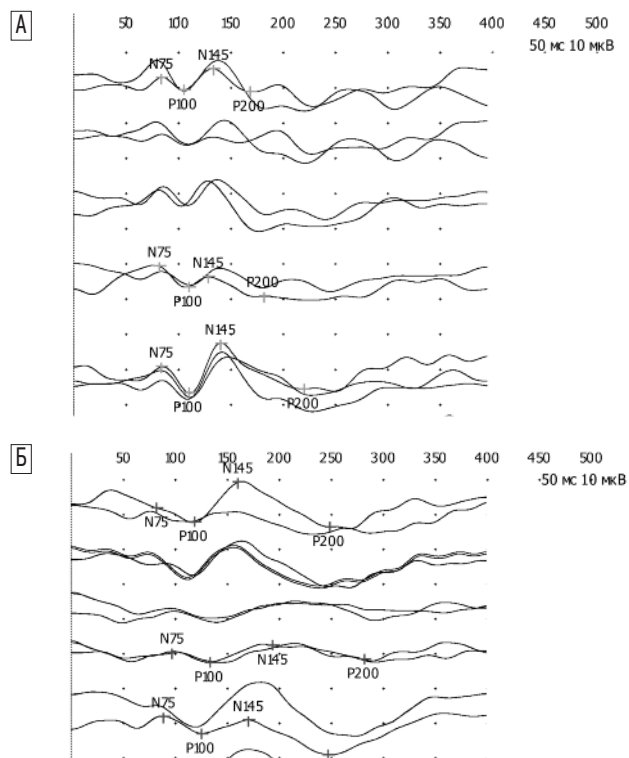


рис. 8: Регистрация нарушений дофаминергической модуляции сетчатки при БП с помощью цветовых вызванных потенциалов.

А – норма; Б – пациент с БП: отчетливо определяется дезорганизация и снижение амплитуды пика P100, а также увеличение латентности основных пиков.

ственно-временные нарушения функции ганглиозных клеток [52]. Интересно, что параллельно у пациентов с БП может наблюдаться истончение и дегенерация сетчатки, но без четких признаков снижения остроты зрения [52]. Для объективизации указанных нарушений все шире начинают применяться такие современные технологии, как оптическая когерентная томография, мультифокальная электро-ретинография, электроокулография, цветовые вызванные потенциалы. По нашим собственным данным [7], при исследовании цветовых вызванных потенциалов у больных БП (с отменой всех дофаминергических препаратов за 12 часов до тестирования) амплитуда пика P100 на разные виды цветового шахматного паттерна оказалась статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми испытуемыми, латентность пика P100 на черно-зеленый и черно-белый паттерн в группе БП была значимо удлиненной, а также наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению латентности на черно-красный и черно-синий паттерны (рис. 8).

Расстройства сна различного характера – хорошо известные немоторные проявления БП, которые могут задолго предшествовать манифестации двигательной фазы болезни [33, 36, 57]. Связаны они, главным образом, с поражением ядер ретикулярной формации мозгового ствола. Основное предиктивное значение имеет *патологическое поведение в фазе «быстрого» сна (REM)*. Эти резкие, размашистые движения, происходящие в момент быстрых движений глазных яблок (т.е. в тот момент, когда при нормальной структуре сна должна иметь место мышечная атония) в развернутой стадии БП наблюдаются у 15–33% пациентов, а с учетом субклинических форм, определяемых только при полисомнографии, – у 58% больных [47]. Следующие факты подчеркивают чрезвычайно большую роль данной парасомнии:

- патологическое поведение в REM-фазе сна у 20–48% пациентов с БП предшествует двигательной симптоматике в среднем на 3–13 лет [38], но есть и данные о появлении REM-нарушений еще за несколько десятилетий (!) до развития клиники БП или других форм синуклеинопатий [23];
- патологическое поведение в REM-фазе сна с вероятностью 38–65% предвещает последующее развитие синуклеинопатий – БП, деменции с тельцами Леви или множественной системной атрофии [57];
- у пациентов с изолированными патологическими движениями в REM-фазе сна выявляется снижение пресинаптического оборота стриатного транспортера дофамина по данным ОФЭКТ [26], что позволяет говорить о патогенетической взаимосвязи между обсуждаемой парасомнией и БП.

Таким образом, расстройства поведения в REM-фазе сна представляют собой, пожалуй, наиболее убедительный недвигательный маркер риска БП: по самым скромным оценкам, свыше трети всех лиц с наличием данного феномена заболевают БП на протяжении 12 лет наблюдения [59]. Клиническая значимость ранней диагностики феномена патологического поведения в REM-фазе сна не вызывает сомнений. Это может проводиться посредством специальных опросников либо, предпочтительнее, с помощью технологии *полисомнографии* в специализированной лаборатории.

К характерным недвигательным симптомам БП, которые могут выявляться чрезвычайно рано, относят аффектив-

ные расстройства и, в первую очередь, депрессию. В начальной стадии заболевания она встречается почти у трети пациентов [57, 78]. Считается, что депрессия и другие аффективные расстройства при БП связаны с вовлечением ряда норадреналин- и серотонинергических структур ствола головного мозга (голубого пятна, ядер шва) и дофаминовой недостаточностью в мезолимбической системе [33]. Многие наблюдения подтверждают неслучайность ассоциации аффективных расстройств и риска развития БП:

- лица с депрессией имеют повышенный в 2,2–3,2 раза риск развития БП по сравнению с людьми без аффективных расстройств (в среднем 9,2% vs 4,0%) [57];
- депрессия и чувство тревоги могут манифестировать за 10–20 лет до дебюта БП, но их частота особенно повышается за 3–6 лет до постановки клинического диагноза [39];
- частота депрессии повышена у родственников пациентов с БП [12].

Своевременное выявление и коррекция депрессии, тревожности, апатии, эмоциональной лабильности и т.п. весьма важны, поскольку аффективные нарушения существенно влияют на качество жизни, характер течения БП (более злокачественный при наличии депрессии) и прогноз (повышенная смертность в группе больных с наличием аффективных расстройств) [57]. Диагностика этих расстройств осуществляется с помощью большого числа валидированных клинических шкал и опросников.

Описан целый ряд других клинических маркеров прогрессирования патологического процесса в латентной стадии БП, которые становятся очевидными по мере распространения нейродегенерации и приближения момента манифестации основных двигательных симптомов заболевания. В их числе – скелетно-мышечные и другие болевые синдромы [31], тонкие нарушения моторики, саккадических движений глазных яблок и т.п. [36]. Многолетний опыт работы Отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН показывает, что детальное нейрофизиологическое и нейрокибернетическое тестирование с помощью современных технологий не только вносит серьезный вклад в оценку патофизиологии нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа, но и позволяет уверенно идентифицировать ряд скрытых проявлений латентной стадии БП [2].

По данным E.G. Gonera et al. (1997), из-за возникающих проблем с болью, многообразными вегетативными расстройствами, эмоциональной подавленностью и т.п. пациенты за 4–6 лет до начала клинической стадии БП достоверно чаще посещают врачей различных специальностей (терапевтов, ревматологов, кардиологов, неврологов) по сравнению с контрольной группой. Все это свидетельствует о наступлении *продромальной фазы* БП, продолжительность которой составляет в среднем около 5 лет.

Нейровизуализационные биомаркеры БП. «Золотым стандартом» диагностики нигростриатной дисфункции и подтверждения диагноза БП остаются методы радиоизотопной нейровизуализации – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). С их помощью возможно изучение захвата/декарбокслирования дофа-препарата (^{18}F -дофа) и захвата лигандов транспортера дофамина (β -СИТ) пресинаптическими окончаниями, либо связывания лиганда дофамина (^{11}C -раклоприд) постсинаптическими D2-рецепторами.

Специфические для БП изменения дофаминового обмена в базальных ганглиях визуализируются за 4–6 лет до начала клинической стадии болезни [76]. Методы ПЭТ/ОФЭКТ при БП позволили продемонстрировать прогрессирующее снижение интенсивности сигнала от полосатого тела со скоростью 3–9% в год (в норме – 0–2,5%) [46]. Показана хорошая корреляция между интенсивностью сигнала, тяжестью двигательных нарушений и их сторонностью, а также установлено, что появление первых симптомов БП наблюдается при снижении дофаминергического обмена в striatum на ~40–60% [34, 76]. Чувствительность данных технологий в дифференцировании БП от эссенциального тремора и нормального возрастного контроля составляет около 90%. Именно применение ПЭТ и ОФЭКТ позволило разработать концепцию так называемого «синдрома SWEDD» (от англ.: *Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit* – «*томограммы без признаков дофаминергического дефицита*»): речь идет о заболеваниях, которые внешне проявляются типичным синдромом первичного паркинсонизма, но при этом характеризуются нормальным метаболизмом дофамина в nigrostriатной системе [29]. Такие случаи (около 4–15% клинически диагностированной БП) представляют собой проявления эссенциального тремора, дистонии или других заболеваний.

Можно заключить, что ПЭТ и ОФЭКТ позволяют достоверно диагностировать латентную и клиническую стадии БП и проводить мониторинг патологического процесса в nigrostriатной системе. Однако они сложны и дороги в эксплуатации, что пока не позволяет рассчитывать на их внедрение в широкую клиническую практику.

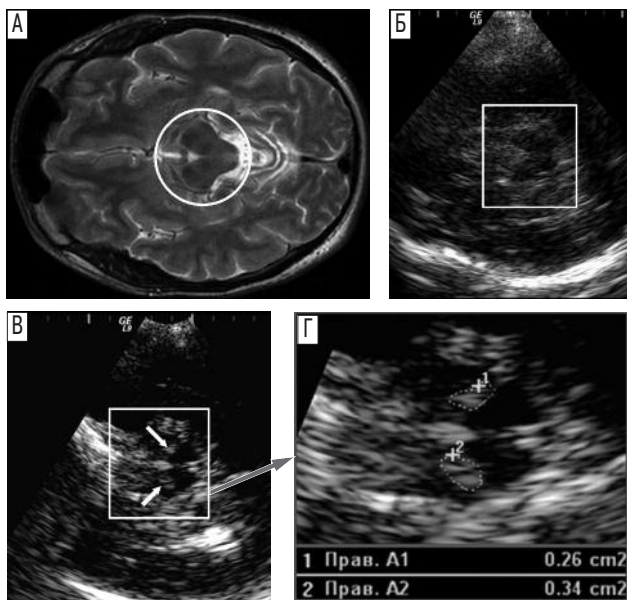


рис. 9: Гиперэхогенность черной субстанции при БП: транскраниальная сонография в плоскости сканирования среднего мозга.

А – МРТ-снимок (аксиальная проекция); Б – транскраниальная сонография (В-режим) в аналогичной плоскости и области исследования (обведена область среднего мозга – ножки мозга визуализируются в виде характерной «бабочки»); показана нормальная по эхогенности картина среднего мозга; В – двусторонняя гиперэхогенность черной субстанции (стрелки) у пациента с БП; Г – увеличенное изображение среднего мозга с планиметрическим измерением площади гиперэхогенного сигнала.

Перспективным и доступным методом прижизненной диагностики изменений в веществе мозга, характерных для БП и других экстрапирамидных заболеваний, является транскраниальная сонография [84]. Согласно результатам многочисленных исследований, ультразвуковое сканирование у пациентов с «достоверной» БП позволяет визуализировать весьма специфичный признак – *гиперэхогенность черной субстанции* как результат избыточного накопления железа (рис. 9): повышенная эхогенность в области черной субстанции среднего мозга (площадь $\geq 0,20$ см² хотя бы с одной стороны) выявляется более чем у 95% больных БП и рассматривается в качестве ультразвукового маркера предрасположенности к развитию данного заболевания [16, 81, 84]. У здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, гиперэхогенность черной субстанции выявляется не более чем 10% случаев. Есть данные, что гиперэхогенность черной субстанции может быть визуализирована уже в ранней и латентной стадиях «паркинсонического» нейродегенеративного процесса, в т.ч. у лиц с высоким генетическим риском БП [65, 84]. В наших собственных исследованиях были четко показаны практическая применимость и высокий потенциал транскраниальной сонографии в решении сложных диагностических и прогностических вопросов БП, а также ее высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость [8]. Это позволяет рассматривать данную технологию и выявление характерной для БП гиперэхогенности черной субстанции в качестве одного из ключевых звеньев алгоритма, направленного на скрининг лиц «высокого риска» в популяции.

В последние годы был предложен ряд новых технологий и режимов МРТ-нейровизуализации, расширяющих возможности ранней диагностики БП (визуализация избытка железа в составе ферритина, определение площади черной субстанции, воксел-ориентированная морфометрия головного мозга, МР-трактография с определением характеристик nigrostriатного пути и др.) [66, 76, 77]. Методом функциональной МРТ уже в самой ранней стадии нейродегенеративного процесса показана динамическая реорганизация сенсомоторной коры и других отделов мозга [44]. Можно рассчитывать, что эти и другие современные технологии будут играть все более заметную роль в определении лиц с высокой вероятностью развития БП, особенно в сочетании с рядом интенсивно исследуемых сегодня биохимических и молекулярных биомаркеров «паркинсонической» нейродегенерации (уровень α -синуклеина в биологических жидкостях, транскрипционный анализ периферической крови, протеомный анализ белков плазмы крови и цереброспинальной жидкости и др.) [42, 60].

Общий алгоритм идентификации латентной стадии БП. Комбинация представленных выше биомаркеров БП существенно повышает достоверность ранней и доклинической диагностики заболевания, о чем свидетельствует ряд наблюдений: сочетание различных не двигательных проявлений БП со снижением дофаминового обмена у неврологически здоровых людей, наличие определенной ассоциации между гиперэхогенностью черной субстанции, выявляемой в общей популяции, и снижением у соответствующих лиц уровня захвата ¹⁸F-дофа по данным ПЭТ и т.д. [15, 26, 59]. Поэтому ключевым вопросом при разработке системы прогнозирования высокого риска БП и ранней диагностики нейродегенеративного процесса в его латентной стадии является определение рациональной совокупности наиболее информативных и доступных методов исследования, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью. Чаще всего в этих исслед-

дованиях различными группами применяется двух-трех-этапный подход:

1. Первоначально проводится скрининг простыми и воспроизводимыми методами — исследование обоняния, цветовосприятия и т.д. По данным N.J. Diederich et al. (2010), дискриминационная сила премоторных тестов при БП составляет для зрительного дефицита — 0,83, для гипосмии — 0,81, для дизавтономии — 0,80 и т.д.
2. Далее в предварительно отобранной («обогащенной») группе пациентов применяются более специфичные и сложные диагностические методики — полисомнография (выявление характерных нарушений в REM-фазе сна), транскраниальная сонография, скintiграфия миокарда.
3. Наконец, уже в сравнительно узкой группе «высокого риска» на последнем этапе может проводиться ПЭТ/ОФЭКТ-исследование, окончательно подтверждающее наличие субклинических нарушений обмена дофамина.

В качестве скринируемых когорт могут обследоваться: а) лица из общей популяции; б) лица с уже имеющимися факторами риска (пестициды, не-курение, избыток Fe и т.п.); в) родственники больных БП; г) носители мутаций в генах паркинсонизма. Типичным примером такой стратегии является исследование PRIPS, предварительные результаты которого только что опубликованы: авторами на протяжении 3-х лет наблюдались 1847 лиц без признаков БП, у которых оценивались возраст, пол, семейный анамнез, функция обоняния, состояние двигательных функций и экзогенность черной субстанции [17]. Было установлено, что для 11 пациентов, которые в период наблюдения заболели БП, наиболее показательными были три шага — пре-скрининг по возрасту, первичный скрининг по наличию положительного семейного анамнеза и/или гипосмии, вторичный скрининг по наличию гиперэхогенности черной субстанции. Такая комбинация признаков показала чувствительность — 80,0%, специфичность — 90,6% и положительную предиктивную ценность — 6,1%, что существенно превышает аналогичные показатели для любого изолированного скринингового инструмента. В настоящее время в мире проводятся еще несколько крупных мультицентровых проспективных исследований, использующих в различных модификациях указанную стратегию выявления лиц в латентной стадии БП (ASAP, PARS, TREND и др.), результаты которых ожидаются с большим интересом [74].

На протяжении 2-х лет совместно с лабораторией эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы Научного центра неврологии РАМН (проф. Ю.Я. Варакин) нами впервые в стране реализуется комплексное проспективное обсервационное исследование, направленное на разработку оптимального алгоритма выявления в популяции лиц с высокой вероятностью развития БП — пациентов в латентной (премоторной) стадии нейродегенеративного процесса. В программу скрининга вошли 180 неврологически здоровых индивидов (мужчин — 94, женщин — 86, средний возраст — 54 года). С учетом возможностей Центра и для повышения эффективности формирования группы риска нами был использован оригинальный двухэтапный подход, отличающийся от широко принятых в мире технологий популяционного скрининга (рис. 10).



рис. 10: Используемый алгоритм выявления лиц, имеющих высокий риск развития БП (технология идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса).

1. На первом этапе в случайной выборке лиц применяются две наиболее информативные (из имеющихся в нашем распоряжении) технологии, которые позволяют выявить у обследуемых людей состояния, достоверно ассоциированные с повышенным риском БП — гиперэхогенность черной субстанции (при наличии височного УЗИ-окна) и/или носительство мутаций в основных генах паркинсонизма (*LRRK2*, *GBA*, *PRKN*). В результате формируется группа «первичного риска» БП, а общий размер соответствующей выборки, подлежащей особенно детальному наблюдению, уменьшается в 8–10 раз.
2. На втором этапе у сравнительно небольшого числа носителей факторов первичного риска оценивается вся совокупность немоторных симптомов (включая применение как специальных опросников, так и рассмотренных выше технологий — количественной ольфактометрии, цветовых вызванных потенциалов) и наличие тонких субклинических отклонений в двигательной сфере (анализ траектории движений на специальном аппаратно-программном комплексе, саккадометрия и т.д.). В результате дополнительного выявления одного или нескольких указанных «малых» (вторичных) биомаркеров формируется группа «высокого риска» БП.

Дальнейшее проспективное наблюдение позволит уточнить наиболее значимую комбинацию биомаркеров для популяционного скрининга латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Именно в этих случаях при появлении в будущем соответствующих патогенетических препаратов может быть реализована стратегия превентивной нейропротекции.

Список литературы

1. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2012; 1: 10–14.
2. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л. и др. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса). М., 2011: 145–149.
3. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2010; 4: 10–14.
4. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А., Иллариошкин С.Н. Доклиническая стадия болезни Альцгеймера. Неврол. журн. 2012; 2: 39–44.
5. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
6. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011; 41–47.
7. Федин П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В. и др. Новые возможности диагностики нарушений цветовосприятия у пациентов с болезнью Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса). М., 2011: 328.
8. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Шадрина М.И. и др. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 1: 49–55.
9. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2001; 57: 456–462.
10. Abdulkadir A., Ronneberger O., Wolf R.C. et al. Functional and structural MRI biomarkers to detect pre-clinical neurodegeneration. Curr Alzheimer Res. 2013; 10: 125–134.
11. Aizenstein H.J., Nebes R.D., Saxton J.A. et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch. Neurol. 2008; 65: 1509–1517.
12. Arabia G., Grossardt B.R., Geda Y.E. et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64: 1385–1392.
13. Beach T.G., Adler C.H., Dugger B.N. et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2013; 72: 130–136.
14. Berendse H.W., Roos D.S., Raijmakers P., Doty R.L. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2011; 310: 21–24.
15. Berg D., Becker G., Zeiler B. et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 1999; 53: 1026–1031.
16. Berg D., Behnke S., Seppi K. et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2013; 28: 216–219.
17. Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2013; 20: 102–108.
18. Bourgeat P., Chetelat G., Villemagne V. L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. Neurology 2010; 74: 121–127.
19. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 2003; 24: 197–211.
20. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neurosci. Lett. 2006; 396: 67–72.
21. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi M.H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia 2007; 3: 186–191.
22. Buerger K., Zinlowski R., Teipel S.J. et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. Arch. Neurol. 2002; 59: 1267–1272.
23. Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. Neurology 2010; 75: 494–499.
24. Diederich N.J., Pieri V., Hipp G. et al. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. Mov. Disord. 2010; 25: 882–887.
25. Doty R.L. Neurology of olfaction. NY, 2009.
26. Eisensehr I., Linke R., Tatsch K. et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. Sleep 2003; 26: 507–512.
27. Fagan A.M., Mintun M.A., Shah A.R. et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. EMBO Mol. Med. 2009; 1: 371–380.
28. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991; 114: 2283–2301.
29. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 391–398.
30. Galvin J.E., Powlishta K.K., Wilkins K. et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. Arch. Neurol. 2005; 62: 758–765.
31. Gonera E.G., van't Hof M., Berger H.J. et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1997; 12: 871–876.
32. Greenbaum L., Lorberboym M., Melamed E. et al. Perspective: identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease. Frontiers Neurosci. 2013; 7: Article 52 (doi: 10.3389/fnins.2013.00052).
33. Grinberg L.T., Rueb U., di Lorenzo Alho A.T., Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. J. Neurol. Sci. 2010; 289: 81–88.
34. Guttman M., Burkholder J., Kish S.J. et al. [11C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naive Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. Neurology 1997; 48: 1578–1583.
35. Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 95–102.
36. Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2010; 16: 79–84.
37. Hedden T., Van Dijk K. R. A., Becker J. A. et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. J. Neurosci. 2009; 29: 12686–12694.
38. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol. 2006; 5: 572–577.
39. Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand. 2006; 113: 211–220.
40. Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. J. Neurol. Sci. 2011; 310: 107–111.
41. Jellinger K.A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov. Disord. 2012; 27: 8–30.
42. Karlsson M.K., Sharma P., Aasly J. et al. Found in transcription: Accurate Parkinson's disease classification in peripheral blood. J. Park. Dis. 2013; 3: 19–29.

43. *Kasten M., Chade A., Tanner C.M.* Epidemiology of Parkinson's disease. In: Parkinson's disease and related disorders. Advances in neurology, Vol.83, Part 1 (ed. W.C.Koller, E.Melamed). Edinburgh: Elsevier, 2007: 129–151.
44. *Kojovic M., Bologna M., Kassavitis P. et al.* Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1441–1448.
45. *Kuo Y.M., Emmerling M.R., Vigo-Pelfrey C. et al.* Water-soluble Abeta (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 4077–4081.
46. *Marek K., Innis R., van Dyck C. et al.* [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089–2094.
47. *Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O.* Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J. Neurol.* 2008; 255: 192–196.
48. *Minguez-Castellanos A., Chamorro C.E., Escamilla-Sevilla F. et al.* Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007; 68: 2012–2018.
49. *Morris J.C., Price J.L.* Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 17: 101–118.
50. *Morris J.C., Roe C.M., Grant E.A. et al.* Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1469–1475.
51. *Morris J.C., Roe C.M., Xiong C. et al.* APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 122–131.
52. *Moschos M.M., Tagaris G., Markopoulos I. et al.* Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *J. Ophthalmol.* 2011; 21: 24–29.
53. *Mosharov E.V., Larsen K.E., Kanter E. et al.* Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron* 2009; 62: 218–229.
54. *Oh H., Mormino E.C., Madison C., Hayenga A. et al.* beta-Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage* 2011; 54: 1887–1895.
55. *Petrovitch A., Abbott R.D., Ross G.W. et al.* Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov. Disord.* 2008; 24: 371–376.
56. *Pieri V., Diederich N.J., Raman R., Goetz C.G.* Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2000; 172: 7–11.
57. *Poewe W.* Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (Suppl.1): 14–20.
58. *Ponsen M.M., Stoffers D., Boon J. et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 173–181.
59. *Postuma R.B., Montplaisir J.* Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (Suppl. 3): S105–109.
60. *Potter W.Z.* Mining the secrets of the CSF: developing biomarkers of neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3051–3053.
61. *Price J.L., Ko A.I., Wade M.J. et al.* Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1395–1402.
62. *Rodriguez-Levya I., Renteria-Palomo A.A., Valdes Rodriguez R. et al.* Utility of alpha-synuclein as an early diagnostic marker in skin of patients with Parkinson's disease and parkinsonism plus syndromes. In: 15th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders: Late breaking abstracts. Toronto, 2011: 6 (LB11).
63. *Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al.* Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 167–173.
64. *Rowe C.C., Ellis K.A., Rimajova M. et al.* Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol. Aging* 2010; 31: 1275–1283.
65. *Ruprecht-Dörfler P., Berg D., Tucha O. et al.* Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18: 416–422.
66. *Schuff N.* Potential role of high-field MRI for studies in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl.2): S684–S690.
67. *Selkoe D.J.* Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav. Brain Res.* 2008; 192: 106–113.
68. *Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al.* Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 403–413.
69. *Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z. et al.* Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 584–587.
70. *Shim Y.S., Morris J.C.* Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7: 60–68.
71. *Small S.A., Duff K.* Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008; 65: 534–542.
72. *Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al.* Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 2: 280–292.
73. *Spiegel J., Möllers M.O., Jost W.H. et al.* FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 552–561.
74. *Stern M.B., Siderowf A.* Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov. Disord.* 2010; 25 (Suppl. 1): S89–S93.
75. *Stern Y.* Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20: 112–117.
76. *Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J., Sossi V.* Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 987–1001.
77. *Tessa C., Gianelly M., Della Nave R.* A whole-brain analysis in de novo Parkinson disease. *AJNR* 2008; 29: 674–680.
78. *Uc E.Y., Tippin J., Chou K.L. et al.* Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. Neurol. Review* 2012; 7: 35–40.
79. *Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M. et al.* Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17757–17762.
80. *Villemagne V.L., Pike K.E., Chetelat G. et al.* Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2011; 69:181–192.
81. *Vlaar A.M.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al.* Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. A systematic review. *J. Neurol.* 2009; 256: 530–538.
82. *Vlassenko A.G., Mintun M.A., Xiong C. et al.* Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal PIB data. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 857–861.
83. *Vlassenko A.G., Vaishnavi S.N., Couture L. et al.* Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Abeta) deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17763–17767.
84. *Walter U., Behnke S., Eyding J. et al.* Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med. Biol.* 2007; 33: 15–25.

Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process

S.N. Illarionov, A.G. Vlasenko, E.Yu. Fedotova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);
Department of Radiology, Washington University School of Medicine (St. Louis, MO, USA)*

Key words: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, latent stage, biomarkers, population screening

A characteristic feature of neurodegenerative diseases is the presence of a long-term latent stage, while manifestation of symptoms occurs after 40–60% cells loss in vulnerable neuron populations. Therefore, potential for neuroprotection is maximal just at the latent stage of the process. In this paper, current technologies of presymptomatic diagnosis of the two most common neurodegenerative disorders, Alzheimer's and Parkinson's disease, are presented. On the basis of our own experience and

data from the literature it is shown that neuroimaging methods (identification of beta-amyloid in the brain, or phenomenon of hyperechogenicity of the s.nigra, etc) in combination with a number of neurophysiological and molecular/pathobiochemical tests are principal in revealing persons with high risk of these disorders. Validation of biomarkers under discussion and their integration into uniform diagnostic screening algorithms is at present one of the most actual fields of neurology.

Контактный адрес: Илларионов Сергей Николаевич – докт. мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. отделом исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43, факс: +7 (495) 490-20-02; e-mail: sni@neurology.ru;

Власенко А.Г. – доц. отд. радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета;

Федотова Е.Ю. – науч. сотр. V неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Новый аллельный вариант синдрома ригидного позвоночника

Е.Л. Дадали, В.А. Кадникова, И.В. Шаркова, А.В. Поляков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Представлено описание особенностей клинических проявлений болезни у 4-летнего мальчика с синдромом ригидного позвоночника. Молекулярно-генетический анализ выявил у пациента ранее не описанную мутацию 988delC в гене SEPNI (белок селенопротеин Н) в гомозиготном состоянии. В отличие от ранее описанных селенопротеин-ассоциированных случаев заболевания, у наблюдаемого пациента отмечено раннее вовлечение в патологический процесс мышц плечевого и тазового поясов.

Ключевые слова: синдром ригидного позвоночника, ген *SEPNI*, мутационный анализ

Синдром ригидного позвоночника (СРП) – один из генетических вариантов врожденных миопатий, обусловленных мутациями в гене *SEPNI* на хромосоме 1p35-36 [10, 11]. Кодированный геном белок селенопротеин Н содержит 590 аминокислот и является гликопротеином из семейства селеноцистеин-содержащих белков, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме. Функции белка окончательно не выяснены. Считается, что он участвует в регуляции транскрипции генов системы детоксикации, обеспечении окислительно-восстановительных реакций в различных тканях. Основное количество селенопротеина Н обнаружено в поперечнополосатых мышцах, причем наибольшая экспрессия гена отмечена в их фетальных предшественниках, что говорит о важной роли белка в раннем миогенезе путем обеспечения регуляции формирования миофибрилл и миотубул [1, 12].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется вариабельностью возраста начала и тяжестью течения [2, 7]. Клинические проявления СРП в большинстве случаев возникают в возрасте до 1 года и характеризуются диффузной гипотонией мышц с вовлечением лицевой мускулатуры. У части больных отмечаются респираторный дистресс-синдром и эпизоды ночного апноэ. Несмотря на раннее возникновение клинических проявлений, большинство больных не имеют грубой задержки темпов моторного развития, а психоречевое развитие всегда соответствует возрасту. Характерной особенностью заболевания, позволившей выделить его в качестве самостоятельной нозологической единицы, является ригидность мышц шеи и спины; типичен также прогрессирующий сколиоз в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, формирующийся в возрастном диапазоне от нескольких месяцев жизни до 12 лет. По мере прогрессирования заболевания могут появляться тугоподвижность в крупных суставах конечностей и деформация грудной клетки, часто приводящая к возникновению дыхательных расстройств. В ряде случаев у больных диагностируется ночная гиповентиляция с эпизодами апноэ центрального генеза. При электромиографическом обследовании выявляются умеренные признаки первично-мышечного поражения. Уровень активности креатинфосфокиназы в плазме крови в большинстве случаев не изменен.

Нами представлено описание особенностей клинических проявлений у больного с новой нонсенс-мутацией в гене *SEPNI* в гомозиготном состоянии, родившегося от кровно-родственного брака.

Методы исследования

Для исследования использовался образец венозной крови больного. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя.

Для поиска мутаций в гене *SEPNI* были подобраны пары праймеров, фланкирующие транскрируемые области данного гена, включающие экзоны 1–13, а также последовательности соответствующих экзон-интронных соединений. Использовалась референсная последовательность мРНК из Genebank. Амплификацию необходимых фрагментов геномной ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термоциклере МС2 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Фрагменты ДНК, полученные в ходе ПЦР, анализировались методом прямого секвенирования по Сэнгеру с применением набора реактивов ABI Dye Terminator, версия 1 (Applied Biosystems, США) на приборе 3130 ABI Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Описание случая

Нами проведено клиничко-молекулярно-генетическое обследование больного с врожденной миопатией и признаками СРП. Пробанд Б-ов – мальчик 4 лет, родившийся от кровно-родственного брака (родители ребенка являются дядей и племянницей), от второй беременности, протекавшей без патологии. В семье есть еще один здоровый sibс – мальчик 6 лет. Ребенок родился в синей асфиксии, закричал после использования реанимационных мероприятий. Вес при рождении составлял 3200 г, рост – 50 см. До 5-месячного возраста темпы раннего моторного развития соответствовали норме, однако отмечались слабость и гипотония мышц шеи, в связи с чем ребенок с трудом удерживал голову в положении на животе. Отчетливые признаки заболевания родители заметили в возрасте 5 месяцев, когда диагностировали задержку темпов моторного разви-

тия, сколиоз в грудном отделе и ограничение движения в шейном отделе позвоночника. Ребенок стал самостоятельно садиться в возрасте 10 месяцев, а ходить без поддержки — только к 2 годам. Психоречевое развитие протекало по возрасту.

При осмотре ребенка в возрасте 4 лет выявлены гипотония и гипотрофия, больше выраженные в мышцах тазового и плечевого поясов, а также жевательной и мимической мускулатуре (рис. 1). Больной самостоятельно передвигался с трудом, отмечалась «утиная» походка. При подъеме из положения на корточках он использовал приемы Говерса. Сухожильные рефлексy с рук и ног вызвать не удалось. Выявлен выраженный сколиоз в грудном и поясничном отделах позвоночника, ограничение сгибания позвоночника, формирующиеся контрактуры в локтевых суставах. При осмотре уролога диагностировано наружное сужение мочеиспускательного канала. Уровень активности креатинфосфокиназы составил 105 ед/л, что соответствовало контрольным значениям. На электромиограмме больного — нерезко выраженные признаки первично-мышечного поражения.

При проведении ДНК-анализа обнаружена ранее не описанная мутация — делеция одного нуклеотида в экзоне 7 гена *SEPN1* (с.988delC) в гомозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному образованию стоп-кодона — p.Arg330GlyfsX71. К настоящему времени идентифицировано 44 мутации в гене *SEPN1*, 43 из которых локализованы в кодирующей части гена (22 из них миссенс, 6 — мутации сайта сплайсинга, 9 — малые делеции или инсерции и 6 — протяженные делеции).



рис. 1: Внешний вид обследованного пациента.

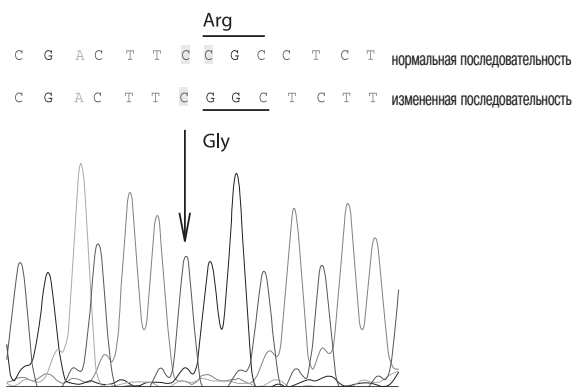


рис. 2: Мутация, выявленная в 7-м экзоне гена *SEPN1* в гомозиготном состоянии (стрелкой показана делеция с.988delC, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона p.Arg330GlyfsX71).

Лишь одна нуклеотидная замена обнаружена в регуляторной области гена. Нами впервые найдена делеция нуклеотида в 988-м положении в гомозиготном состоянии, приводящая к образованию терминирующего кодона. Результаты секвенирования гена *SEPN1* представлены на рис. 2.

Обсуждение

Первое описание обсуждаемого заболевания было сделано V. Dubowitz в 1973 г.: автор сообщил о больном юноше, осмотренном им в возрасте 17 лет [3]. Первые симптомы, которые родители заметили в возрасте 14 мес, характеризовались появлением «утиной походки». Темпы раннего моторного развития не отличались от нормы, однако у больного всегда отмечалась слабость мышц шеи. По мере прогрессирования заболевания сформировались контрактуры в голеностопных суставах с ретракцией ахилловых сухожилий (что потребовало проведения ахиллопластики в возрасте 18 мес) и выраженный фиксированный сколиоз в шейном и пояснично-грудном отделах позвоночника.

Аутосомно-рецессивное наследование заболевания было установлено Н.Н. Goebel и соавт. [8], которые описали 5 пораженных больных, в т.ч. двух сибсов из генетического изолята в Эйшфельде, в северных районах Германии. Особенностью наблюдаемых ими случаев был ранний возраст начала: первые признаки заболевания возникали с рождения или в период новорожденности. Характерным также было развитие гипертрофии правого желудочка сердца у трех больных, которое привело к гибели двух из них в 11-летнем возрасте. Несмотря на прогрессирующее течение заболевания и повышение уровня креатинфосфокиназы до 360 ед/л (при норме до 70 ед/л), автор считал, что заболевание не относится к мышечным дистрофиям, обозначив его как врожденную миопатию.

До настоящего времени в литературе нет единого мнения относительно того, является ли СРП врожденной миопатией или мышечной дистрофией. При исследовании биоптатов мышц больных с мутациями в гене *SEPN1* обнаруживается широкий спектр морфологических находок. Так, одни авторы [2] находили лишь неспецифические изменения размеров и структуры мышечных волокон, другие регистрировали типичные дистрофические процессы различной степени выраженности [7, 8], а третьи [5, 6] — множественные мини-стержни и субсаркомерные накопления гранул десмина и диспропорцию типов мышечных волокон. При этом характер и степень выраженности морфологических дефектов варьировали у больных с различной длительностью и тяжестью клинических симптомов. Наиболее часто мутации в гене *SEPN1* обнаруживаются у больных с клиническими проявлениями СРП, имеющих мини-стержни в биоптатах мышц. Так, A. Ferreira и соавт. [5] в результате обследования 27 больных из разных стран Европы с клиническими проявлениями СРП и наличием множественных стержней при морфологическом исследовании биоптатов мышц у 17 пациентов обнаружили мутации в гене *SEPN1*. Клинические проявления у всех обследованных возникали в грудном возрасте, а у 8 из них — с рождения. Первым признаком заболевания была выраженная гипотония мышц шеи, приводящая к нарушению контроля удерживания головы в вертикальном положении. По мере прогрессирования заболевания формировался фиксированный сколиоз в шейном и пояснично-грудном отделах позвоночника и возникали различные респираторные расстройства. Темпы раннего развития детей были

несколько задержаны. Средний возраст начала самостоятельной ходьбы составлял 17,7 мес. У всех больных отмечалась задержка физического развития в виде снижения показателей веса и роста. Авторы отмечают, что, в отличие от других вариантов врожденных миопатий, у наблюдаемых ими детей функция мышц поясов конечностей была сохранена, что приводило к поздней диагностике миопатии (диагноз был поставлен в возрасте старше 10 лет). В противоположность этому, у наблюдаемого нами больного отмечалась большая генерализация процесса с вовлечением мышц плечевого и тазового поясов, что проявлялось их слабостью, гипотрофией и сухожильной арефлексией с рук и ног. Эти различия можно объяснить на основании различий в типах мутаций у наблюдаемого нами больного и больных, описанных другими исследователями. Так, у большинства пациентов в выборке A. Ferreira и соавт. обнаружены миссенс-мутации как в гомозиготном, так и гетерозиготном состояниях. Выявленная нами нонсенс-мутация в гомозиготном состоянии приводит к существенному укорочению белка или даже прекращению его экспрессии.

Обнаружение мини-стержней в биоптате мышц у больных с СРП, обусловленных мутациями в гене *SEPN1*, можно объяснить на основании сходства функций белковых продуктов этого и других генов, ответственных за возникновение различных генетических вариантов врожденных миопатий с множественными мини-стержнями. Известно, что этиологическим фактором распространенного генетического варианта этой группы заболеваний является мутация

в гене *RYR1*, продуктом которого является рианодиновый рецептор, локализованный между Т-трубочками и саркоплазматическим ретикулом мышечных волокон. Показано, что рианодиновый рецептор выполняет роль кальций-высвобождающего канала, а селенопротеин N (белковый продукт гена *SEPN1*) выступает в качестве его активатора [9].

Таким образом, СРП, обусловленный мутациями в гене *SEPN1*, является одним из частых генетических вариантов этой группы заболеваний; его принято обозначать как селенопротеин-ассоциированный (селенопротеин-зависимый) СРП. Особенности клинических проявлений этого генетического варианта являются: манифестация в грудном возрасте, слабость мышц шеи и туловища с последующим формированием фиксированного сколиоза в шейном и грудном отделах позвоночника, жизнеугрожающие респираторные расстройства, возникающие во втором-третьем десятилетиях жизни. Уровень креатинфосфокиназы остается в пределах нормы. В биоптате мышечного волокна выраженные дистрофические изменения, как правило, отсутствуют. Эти симптомы позволяют дифференцировать заболевание от других генетических вариантов мышечных дистрофий, сопровождающихся ригидностью позвоночника, основными из которых являются прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса 1, 2 и 6 типов и склероатоническая мышечная дистрофия Ульриха.

Список литературы

1. Arbogast S., Beuvin M., Fraysse B. Oxidative stress in SEPN-related myopathy: from pathology to treatment. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 677–686.
2. Bertini E., D'Amico A., Gualandi F., Petrini S. Congenital muscular dystrophies: a brief review. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2011; 18: 277–288.
3. Dubowitz V. Rigid spine syndrome: a muscle syndrome in search of a name. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1973; 66: 219–220.
4. Echenne B., Astruc J., Brunel D. et al. Congenital muscular dystrophy and rigid spine syndrome. *Neuropediatrics* 1983; 14: 97–101.
5. Ferreira A., Quijano-Roy S., Pichereau C. et al. Mutations of the selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 739–749.
6. Ferreira A., Ceuterick-de Groote C., Marks J.J. et al. Desmin-related myopathy with Mallory body-like inclusions is caused by mutations of the selenoprotein N gene. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 676–686.
7. Flangian K.M., Kerr L., Bromberg M.B. et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological and genetic study. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 152–161.
8. Goebel H.H., Lenard H.-G., Langenbeck U., Mehl B. A form of congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 1980; 2: 387–400.
9. Jurynek M.J., Xia R., Mackrill J. et al. Selenoprotein N is required for ryanodine receptor calcium release channel activity in human and zebrafish muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 12485–12490.
10. Moghadaszadeh B., Desguerre I., Topaloglu H. et al. Identification of a new locus for a peculiar form of congenital muscular dystrophy with early rigidity of the spine, on chromosome 1p35-36. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 1439–1445.
11. Moghadaszadeh B., Petit N., Jaillard C. et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat. Genet.* 2001; 29: 17–18.
12. Petit N., Lescure A., Rederstorff M. Selenoprotein N. An endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 1045–1053.

A new allelic variant of rigid spine syndrome

E.L. Dadali, V.A. Kadnikova, I.V. Sharkova, A.V. Polyakov

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: rigid spine syndrome, gene *SEPN1*, mutation analysis

Description of clinical features of the disease in a 4-year-old boy with rigid spine syndrome is presented. Molecular genetic analysis revealed in this patient an unknown homozygous mutation 988delC in the *SEPN1* gene (coding for selenoprotein N). In

contrast to previously described selenoprotein-associated cases of the disease, our patient exhibited early involvement in the pathological process of muscles of the shoulder and the pelvic girdles.

Контактный адрес: Дадали Елена Леонидовна – докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. Тел.: +7 (499) 324-87-72; e-mail: genclinic@yandex.ru;

Кадникова В.А. – науч. сотр. лаб. ДНК-диагностики;

Шаркова И.В. – ст. науч. сотр. лаб. генетической эпидемиологии;

Поляков А.В. – зав. лаб. ДНК-диагностики.

Генетика наследственных форм дистонии

М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Дистония — одно из наиболее распространенных двигательных расстройств, имеющих большое медицинское и социально-экономическое значение. Генетика играет значительную роль в развитии различных и в первую очередь первичных форм дистонии. На сегодняшний день спектр наследственных дистонических синдромов включает более двадцати самостоятельных клинико-генетических вариантов, что характеризует дистонию как чрезвычайно гетерогенную нозологическую группу, требующую дифференцированных подходов к диагностике и лечению. Представлен подробный анализ литературных данных о наследственных формах дистонии, включая клиническую картину, молекулярно-генетические основы развития, корреляции фенотип–генотип, принципы ДНК-диагностики и медико-генетического консультированияотяоженных семей.

Ключевые слова: дистония, наследственные формы, генетика, фенотипы, диагноз

Дистония представляет собой экстрапирамидный синдром, характеризующийся неритмичными, как правило, медленными, вращательными насильственными движениями в различных частях тела, вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [1, 2].

Дистония может быть классифицирована по нескольким признакам (табл. 1), причем наиболее значимой является классификация, принимающая во внимание этиологию и патофизиологические особенности синдрома:

- *первичная* (син.: *идиопатическая*) дистония — объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (может лишь сочетаться с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при нейровизуализационных исследованиях (в стандартных режимах КТ и МРТ);
- *дистония-плюс* объединяет формы, при которых дистонический синдром сочетается с миоклониями и паркинсонизмом, а лабораторные исследования выявляют определенные патохимические нарушения без признаков нейродегенерации (дофа-чувствительная дистония и др.);
- *вторичные дистонии* включают гетерогенную группу синдромов, связанных с наличием очага поражения в базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга, теменной коре, мозжечке;
- *дистония при мультисистемных нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваниях* с известной нейроморфологической картиной.

Считается, что соотношение между случаями первичной и вторичной/дегенеративной дистонии составляет примерно 2:1; по сравнению с этими вариантами дистонии синдромы дистония-плюс являются значительно более редкими. В последние годы [6] наметилась тенденция под «первичностью» дистонии понимать, главным образом, отсутствие данных об известных патологических факторах и нейроморфологическом субстрате, способных вызвать данный синдром (в противопоставление вторичной дистонии и дистонии при нейродегенеративных заболеваниях), что и нашло свое отражение в недавних рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (табл. 1).

таблица 1: Классификация дистонии согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (по A. Albanese et al., 2011, с добавлениями).

Классификация дистонии	
по этиологии:	
• Первичная «чистая» дистония: дистония является единственным клиническим симптомом (кроме тремора). Определяемая экзогенная причина, а также другие врожденные или дегенеративные заболевания при этом отсутствуют. Формы: <i>DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25.</i>	
• Первичная дистония-плюс: дистония является выраженным симптомом, но сочетается с другими двигательными расстройствами (миоклонус, паркинсонизм). Признаки нейродегенерации отсутствуют. Формы: <i>DYT5, TH, SPR, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16.</i>	
• Первичная пароксизмальная дистония: дистония проявляется короткими эпизодами, в промежутках между ними клинические проявления отсутствуют. Возможно наличие триггерного фактора. Формы: <i>DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20.</i>	
• Дистонии при нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваниях: дистония является одним из клинических проявлений. Аутосомно-доминантные (<i>спиноцеребеллярные атаксии, дентаторубро-паллидолюсово атрофия</i>), аутосомно-рецессивные (<i>болезнь Вильсона, ювенильный паркинсонизм, болезнь Ниманна-Пика</i>), X-сцепленные, митохондриальные, а также спорадические (<i>прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, деменция с тельцами Леви</i>) нейродегенеративные заболевания.	
• Вторичные дистонии: лекарственно-индуцированные дистонии; дистонии, обусловленные приобретенными причинами и внешними факторами. <i>Дистонии, связанные с приемом леводопы, нейролептиков и др.; дистонии при нейроинфекциях, демиелинизирующих заболеваниях и др.</i>	
по возрасту начала заболевания:	
• Раннее начало (≤ 20 –30 лет). Обычно начинается в ноге или руке; часто распространяется на другие конечности и туловище.	
• Позднее начало. Обычно начинается с шеи (включая гортань), в краниальных мышцах или в одной руке. Генерализуется редко.	
по локализации:	
• Фокальная: одна область тела. <i>Лисчий спазм, блефароспазм.</i>	
• Сегментарная: смежные области тела. <i>Краниоцервикальная дистония.</i>	
• Мультифокальная: две и более отдаленных областей тела. <i>Блефароспазм + дистония стопы.</i>	
• Генерализованная: обе ноги и как минимум еще одна область тела (обычно одна или две руки).	
• Гемидистония: половина тела.	

Дистония встречается во всем мире, данные о ее распространенности варьируют в зависимости от исследуемой когорты больных и методологических особенностей эпидемиологических исследований [4]. Являясь чрезвычайно гетерогенной группой двигательных расстройств, дистония занимает среди них третье место по распространенности [15, 26]. Данные метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний оценивают общую частоту встречаемости как 16,43 на 100 тыс., однако отмечены существенные вариации преобладающих форм первичной дистонии в различных популяциях [76]. Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессией, боль является одной из ключевых жалоб у 67–75% пациентов [42, 48]. Ухудшение качества жизни пациентов с дистонией, нарушение двигательной активности отражаются на профессиональной деятельности больных и делают проблему социально и экономически значимой [17, 44].

Генетика играет значительную роль в развитии различных – и в первую очередь первичных – форм дистонии. К настоящему моменту описано более 20 форм дистонии с четким менделевским наследованием (табл. 2) [69]. Генетические локусы наследственных форм дистонии обозначаются аббревиатурой DYT, которой присваивается порядковый номер в соответствии с хронологической последовательностью описания конкретной формы заболевания [58].

Согласно представленным выше принципам классификации дистонии, 11 наследственных форм (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25) могут быть отнесены к первичным дистониям, 7 форм (DYT5, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16, TH, SPR) – к дистонии-плюс, 4 формы (DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20) – к пароксизмальным дистоническим синдромам, а форму DYT3 рассматривают как отдельный гередодегенеративный дистонический синдром [69].

таблица 2: Классификация наследственных форм дистонии (по S. Petrucci, E.M. Valente, 2013, с добавлениями).

Локус (MIM)	Форма	Хромосома	Ген (белок)	Тип наследования
DYT1 (128100)	Генерализованная дистония с ранним началом	9q32-q34	<i>TOR1A</i> (торсин А)	АД
DYT2 (224500)	Генерализованная дистония с ранним началом и вовлечением краниоцервикальных мышц	?	?	АР
DYT3 (314250)	X-сцепленная дистония-паркинсонизм (Lubag)	Xq13.1	<i>TAF1</i> (ТАТА-связывающий протеин-ассоциированный фактор)	ХР
DYT4 (128101)	Дистония – шепотная дисфония	19p13.3-p13.2	<i>TUBB4</i> (тубулин β-4)	АД
DYT5/DYT14 (218230)	Дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы)	14q22.1-q22.2	<i>GCH1</i> (ГФ-циклогидролаза-1)	АД
DYT6 (602629)	«Смешанная» дистония с началом в юношеском возрасте	8p21-q22	<i>THAP1</i> (thanatos-ассоциированный белок)	АД
DYT7 (602124)	Фокальная дистония с поздним началом	18p	?	АД
DYT8 (118800)	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (Mount-Reback)	2q33-2q35	<i>MRI</i> (регулятор миофибриллогенеза-1)	АД
DYT9 (601042) / DYT18 (612126)	Пароксизмальный хореоатетоз с эпизодической атаксией и спастичностью	1p34.2	<i>SLC2A1/GLUT1</i> (транспортер глюкозы-1)	АД
DYT10 (128200) / DYT19 (611031)	Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия	16p12-q12	<i>PRRT2</i> (богатый пролином трансмембранный белок-1)	АД
DYT11 (159900)	Миоклонус–дистония (алкоголь-чувствительная)	7q21.3	<i>SGCE</i> (ε-саркогликан)	АД
DYT12 (128235)	Дистония–паркинсонизм с быстрым началом	19q12-q13.2	<i>ATP1A3</i> (Na/K-АТФаза, α-субъединица)	АД
DYT13 (607671)	Фокальная/сегментарная (краниоцервикальная) дистония с благоприятным течением	1p36.32-p36.13	?	АД
DYT15 (607488)	Миоклонус–дистония (алкоголь-чувствительная)	18p11	?	АД
DYT16 (612067)	Дистония–паркинсонизм	2q31.2	<i>PRKRA</i> (РНК-зависимый активатор протеинкиназы)	АР
DYT17 (612406)	Генерализованная/сегментарная дистония с ранним началом	20p11.2-q13.12	?	АР
DYT20 (611147)	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия	2q31	?	АД
DYT21 (614588)	Фокальная дистония с поздним началом	2q14.3-q21.3	?	АД
DYT23 (614860)	Цервикальная дистония с поздним началом	9q34	<i>CIZ1</i> (Cip1-взаимодействующий белок)	АД
DYT24 (615034)	Краниоцервикальная дистония с вовлечением ларингеальной мускулатуры и верхних конечностей	11p14.2	<i>ANOS3</i> (аноктамин-3)	АД
DYT25 (615073)	Цервикальная дистония с поздним началом	18p11	<i>GNAL</i> (гуаниновый нуклеотид-связывающий протеин)	АД
THD (605407)	Дофа-чувствительная дистония (дистония–паркинсонизм)	11p15.5	<i>TH</i> (тирозингидроксилаза)	АР
SPR (182125)	Дофа-чувствительная дистония (дистония–паркинсонизм)	2p14-p12	<i>SPR</i> (сепиаптеринредуктаза)	АР

Примечание: MIM – номер по Каталогу наследственных признаков человека (Mendelian Inheritance in Man), АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХР – X-сцепленный рецессивный.

Первичная дистония

DYT1: генерализованная дистония с ранним началом. На сегодняшний день DYT1 представляет собой наиболее частую форму первичной дистонии. На ее долю приходится 50% случаев генерализованной дистонии с ранним началом в нееврейских популяциях и 80–90% – в популяции евреев-ашкенази [16, 58]. Последнее обстоятельство говорит о выраженном «эффекте основателя». Описаны также случаи мутаций *de novo* [46]. Частота встречаемости DYT1 оценивается как 1:10 000–1:15 000 в нееврейской и 1:3000–1:5000 в еврейской популяции [16]. Тип наследования аутосомно-доминантный. В большинстве случаев заболевание дебютирует до 26 лет, средний возраст дебюта – 13 лет. В 90% случаев заболевание начинается с руки или ноги и в 65% случаев развивается в мультифокальные или генерализованные формы в течение 3–5 лет; краниальная мускулатура вовлекается у 15–20% больных [66]. Несмотря на наличие общих закономерностей, фенотипический спектр мутации DYT1 широк и включает не только фокальные и генерализованные формы, но и формы, манифестирующие изолированным тремором и/или паркинсонизмом [3, 58, 60]. Практически все описанные до сих пор в мире (в т.ч. и в России) многочисленные случаи формы DYT1 обусловлены одной и той же мутацией – делецией трех нуклеотидов (delGAG) в гене *TOR1A* на длинном плече 9-й хромосомы (локус 9q32-q34), результатом чего является утрата глутаминового остатка в продукте гена (белок торсин А) [3, 16, 66]. Пенетрантность мутантного гена составляет 30–40%. В двух случаях дистонии описаны также миссенс-мутации *TOR1A* [18, 90], однако патогенетическое значение данных мутаций остается дискутабельным. Торсин А, обладающий высокой гомологией с белками «теплового шока», относится к группе AAA+ АТФаз и взаимодействует, по крайней мере, с пятью различными структурными белками клетки, что объясняет его вовлеченность в процесс образования клеточных органелл, в том числе везикул, контроль над функциями протеосом, белков-шаперонов и микротрубочек, а также участие в механизмах мембранного транспорта [35].

DYT2: генерализованная дистония с ранним началом и вовлечением краниоцервикальных мышц. Форма описана в нескольких аутосомно-рецессивных семьях испанско-цыганского, сефардского и арабского происхождения. Средний возраст дебюта – 15 лет. Фенотип сходен с DYT1: дистонические проявления обычно начинаются с нижних конечностей, отмечена тенденция к быстрой генерализации процесса и вовлечению краниоцервикальных мышц [33, 44, 57]. Хромосомный локус и ген данной формы первичной дистонии до настоящего момента не идентифицированы.

DYT4: дистония – шепотная дисфония. Первоначально фенотип был описан у нескольких членов большой аутосомно-доминантной австралийской семьи, страдавших шепотной дисфонией – изолированной или в сочетании с тортиколлисом. Возраст дебюта – от 13 до 37 лет [5, 67]. Локус болезни картирован на хромосоме 19p13.3-p13.2, ген заболевания *TUBB4* кодирует белок тубулин β-4 [53]. В настоящее время известно лишь о двух миссенс-мутациях (Arg2Gly и Ala271Thr) в гене *TUBB4*, ассоциированных с формой DYT4 [53].

DYT6: дистония «смешанного» типа с началом в юношеском возрасте. По разным оценкам, DYT6 составляет от 1% до

25% всех случаев первичной дистонии с началом в раннем и юношеском возрасте [10, 28, 65]. По-видимому, это вторая по распространенности (после DYT1) генетическая форма первичной дистонии. Пенетрантность гена высокая (60%). Как и DYT1, форма DYT6 наследуется аутосомно-доминантно. Фенотип характеризуется началом в среднем в 16 лет; чаще всего первоначально в гиперкинез вовлекается рука (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [66]. Дисфония и дизартрия у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором. Причина заболевания – мутации в гене *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует белок, участвующий в реализации программы апоптоза (thanatos-associated protein 1, THAP1) [89]. У больных с DYT6 описаны 62 различные мутации в гене *THAP1*: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), хотя известны и другие типы мутаций (7% – нонсенс-мутации, 3,5% – мутации со сдвигом рамки считывания, 1,8% – инсерции вне рамки считывания, 3,5% – комплексные мутации) [12]. Могут затрагиваться все три экзона гена. Четкие корреляции генотип–фенотип до настоящего времени не описаны [12, 89]. Белок THAP1 состоит из 213 аминокислотных остатков и рассматривается как ядерный проапоптотический фактор, ассоциированный с ядерными тельцами промиелоцитарной лейкемии [68]. Описано взаимодействие THAP1 с другими белками, как проявляющими проапоптотические свойства, так и участвующими в поддержании стабильности генома и противовирусной активности [68]. Пациенты с DYT6, подвергшиеся оперативному лечению (глубокой электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара), в целом демонстрируют улучшение как качества жизни, так и двигательной активности, однако в значительно меньшей степени, нежели носители мутации DYT1. Улучшение двигательной оценки в послеоперационном периоде у пациентов с DYT1 составило 34–88% [92], в то время как аналогичные показатели при форме DYT6 были существенно ниже – всего 16–55% [37, 91]. Важным моментом является также то, что при DYT6-форме оперативное вмешательство уменьшает дистонические гиперкинезы, затрагивающие конечности, шею и туловище, однако практически не влияет на выраженность ларингеальной дистонии (нарушение речи и глотания) [37, 43]. Такие различия в исходах глубокой электростимуляции мозга обуславливают необходимость проведения медико-генетического анализа пациентов на этапе, предшествующем операции [28]. Определение типа мутации у больных с первичной дистонией с ранним началом может являться одним из ключевых факторов определения показаний к хирургическому лечению.

DYT7: фокальная дистония с поздним началом. Описано 7 пациентов в аутосомно-доминантной немецкой семье: фенотип представлен преимущественно цервикальной дистонией, с дополнительным вовлечением брахиальной и краниальной мускулатуры в нескольких случаях [52]. Возраст дебюта – от 28 до 70 лет (в среднем – 43 года). До недавнего времени локус считался картированным на хромосоме 18p, однако в последних публикациях это положение оспаривается [87]. Ген DYT7 пока не установлен.

DYT13: фокальная/сегментарная дистония с благоприятным течением. Описана у нескольких членов аутосомно-доминантной итальянской семьи [82]. Средний возраст дебюта – 16 лет. Фенотипически это фокальная, мультифокальная

или сегментарная дистония с началом, как правило, в краниоцервикальной мускулатуре или мышцах рук, с редким вовлечением ларингеальной мускулатуры [9]. Локус картирован на хромосоме 1р36.32-р36.13, ген не идентифицирован.

DYT17: генерализованная/сегментарная дистония с ранним началом. Описаны 3 случая DYT17 у сибсов в ливанской инбредной семье с аутосомно-рецессивным наследованием. Дебют заболевания – в подростковом возрасте; начало с цервикальной дистонией, с последующим переходом в сегментарную форму в двух случаях и генерализацией в одном, с проявлениями дисфонии и дизартрии [21]. Локус DYT17 картирован на хромосоме 20p11.2-q13.12, ген пока не известен.

DYT21: фокальная дистония с поздним началом. Описаны 16 случаев DYT21 в аутосомно-доминантной шведской семье: возраст дебюта – от 13 до 50 лет (в среднем – 27 лет), начало гиперкинеза – с краниоцервикальной области (75%) или мышц рук (25%), причем в развернутой стадии болезни преобладают генерализованные и мультифокальные фенотипы дистонии [61]. Локус DYT21 картирован на хромосоме 2q14.3-q21.3, ген до настоящего времени не идентифицирован.

DYT23: цервикальная дистония с поздним началом. Клинические проявления в описанных до настоящего момента случаях (семейных и спорадических) включали цервикальную дистонию, иногда в сочетании с тремором головы и рук. Возраст дебюта – после 30 лет. Тип наследования аутосомно-доминантный. Локус DYT23 картирован на хромосоме 9q34, и в одной из работ показана возможная связь данной формы дистонии с мутацией в гене *CIZ1* (продукт гена вовлечен в синтез ДНК и контроль над митотическим циклом) [88], однако эти данные пока окончательно не подтверждены.

DYT24: краниоцервикальная дистония с вовлечением ларингеальной мускулатуры и верхних конечностей. Описаны 12 случаев в трех семьях с аутосомно-доминантным наследованием. Возраст дебюта варьирует от 19 до 39 лет, заболевание характеризуется преимущественным вовлечением краниоцервикальной мускулатуры, в некоторых случаях сопровождающимся дистоническим тремором верхних конечностей, ларингеальной дистонией или блефароспазмом. Локус DYT24 картирован на хромосоме 11p14.2, заболевание обусловлено мутациями гена *ANO3* (продукт данного гена – белок аноктамин-3, осуществляющий контроль за трансмембранным транспортом ионов в нейронах стриатума). В настоящее время известно 6 различных мутаций *ANO3* [20].

DYT25: цервикальная дистония с поздним началом. Первоначально описана в двух семьях европейского происхождения с аутосомно-доминантным наследованием болезни. Возраст дебюта варьирует от 7 до 54 лет, в среднем – 31 год [30]. В большинстве случаев (82%) заболевание начинается с цервикальной мускулатуры и в конечном итоге она оказывается вовлеченной у 93% больных; более чем в половине случаев характерна склонность к генерализации. Вовлеченность краниальной мускулатуры отмечена у 57% больных, у 44% пациентов также имели место проявления ларингеальной дистонии с нарушением речи. Таким образом, вышеописанные клинические проявления сближают фенотип DYT25 с описанной ранее дистонией

DYT6. Локус DYT25 картирован на хромосоме 18p11. В описанных случаях заболевание оказалось обусловленным 8 различными мутациями гена *GNAL*, что сопровождалось повреждениями продукта гена – гуанинового нуклеотид-связывающего протеина и приводило к нарушениям в дофаминовой и холинергической медиаторных системах стриатума. Предполагается, что данный белок участвует в сопряжении D1-рецепторов прямого стриопаллидарного пути с аденозиновыми A2A-рецепторами непрямого пути и активации тем самым аденилатциклазы 5-го типа [23]. Т. Fuchs и соавт. [30] выявили данные мутации в 6 из 39 обследованных семей (15%), что может свидетельствовать о потенциально высокой частоте встречаемости этой формы дистонии у представителей европейской расы.

Дистония-плюс

DYT5/DYT14: дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, локус картирован на хромосоме 14q22.2. Фенотипически для синдрома Сегавы характерны ранний (в среднем – 6 лет) дебют с первоначальным вовлечением ног, дистония конечностей и туловища, суточная вариабельность симптомов (улучшение состояния после сна), драматическое улучшение на фоне малых доз леводопы и отсутствие леводопа-индуцированных осложнений на фоне многолетней терапии. Клинические проявления также могут включать паркинсонизм [63], вовлечение краниальной мускулатуры [78, 81], гиперрефлексию, спастичность [64], сколиоз [31], психиатрические нарушения [83], генерализованную гипотонию с проксимальной мышечной слабостью [47] и др. По нашему опыту, носительство мутации при данной форме дистонии может также проявляться рядом «стертых» и/или атипичных симптомов – непостоянной эквиноварусной установкой стоп (главным образом, при ходьбе) и изолированным постурально-кинестическим тремором [3, 41]. Эта форма дофа-чувствительной дистонии вызывается мутациями гена *GCH1* [40]. Пенетрантность гена составляет 35–40%. К настоящему моменту описано более 100 различных мутаций *GCH1* [93], в т.ч. 4 новых мутации идентифицированы в российских семьях [41]. Продукт гена – фермент ГТФ-циклогидролаза-1, который участвует в первом этапе биологического цикла тетрагидробиоптерина, основного кофактора тирозингидроксилазы, синтезирующей дофамин [40]. У пациентов обнаруживается значительное (<20%) снижение уровня активности данного фермента, а весь последующий биохимический каскад в нигральных нейронах может быть эффективно восстановлен при введении предшественника дофамина – леводопы.

Дофа-чувствительная дистония, ассоциированная с генами TH и SPR. В незначительном проценте случаев дофа-чувствительная дистония обусловлена мутациями в генах других ферментов биохимической цепи синтеза дофамина – *TH* (тирозингидроксилаза) и *SPR* (сепиаптеринредуктаза); соответствующие локусы расположены на хромосомах 11p15.5 и 2p14-p12 [77, 84]. Эти редкие формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В целом фенотипические проявления соответствуют дофа-чувствительному синдрому дистония–паркинсонизм, однако в силу сопутствующих нарушений синтеза серотонина и норадреналина симптоматика может включать когнитивные нарушения, окулогирные кризы, мышечную гипотонию, тяжелую брадикинезию, сialорею, птоз и др. [22, 77].

DYT11: *алкоголь-чувствительная миоклонус-дистония.* Миоклонус-дистония – редкое непрогрессирующее ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся манифестацией в детском возрасте миоклонического гиперкинеза в сочетании с дистонией мышц шеи, рук и лица, а также уменьшением выраженности симптомов после приема алкоголя. Клинические проявления могут включать также аномалии костного скелета, лицевую дизморфию, задержку психомоторного развития, сосудистые мальформации, депрессию, тревожность, панические атаки, обсессивно-компульсивные поведенческие расстройства [7, 11, 24, 54, 56]. Локус DYT11 картирован на хромосоме 7q21.3; причина заболевания – мутации в гене *SGCE* (ε-саркогликан) [62], их к настоящему моменту описано более 50 [45]. Семейство саркогликанов (α-, β-, γ-, δ-, ε- и ζ-саркогликаны) относится к трансмембранным гликопротеидам, участвующим в формировании дистрофин-гликопротеинового комплекса в нервной и мышечной ткани [38].

DYT12: *дистония–паркинсонизм с быстрым началом.* Возраст дебюта данного ауто-сомно-доминантного заболевания варьирует от 4 до 58 лет, в среднем приходится на 12–23 года [14]. Клинически для DYT12 характерно острое (в течение часов, дней, недель) начало дистонии, часто в сочетании с паркинсонизмом. Типичны дисфагия, дизартрия, а также развитие симптоматики по rostrocaudальному градиенту (выраженность дистонии максимальна в бульбарной группе мышц, в меньшей степени поражаются руки, а вовлечение ног минимальное либо отсутствует). Стресс, алкоголь, роды, лихорадка в ряде случаев могут выступать в роли провоцирующих факторов. Локус картирован на хромосоме 19q13.2. Причина заболевания – мутации в гене *ATP1A3*, кодирующем α3-субъединицу Na/K-АТФазы [25]. Белковый продукт гена поддерживает трансмембранный электрохимический градиент в возбудимых тканях, в т.ч. в нейронах. К настоящему моменту в семьях с DYT12-формой дистонии–паркинсонизма описано 10 различных мутаций в гене *ATP1A3* [80].

DYT15: *алкоголь-чувствительная миоклонус–дистония.* Описана у 13 членов канадской семьи с ауто-сомно-доминантным наследованием болезни, клиническая картина (включая реакцию на прием алкоголя) весьма сходна с формой DYT11, возраст дебюта варьирует от 7 до 15 лет [36]. Локус картирован на хромосоме 18p11, ген не известен.

DYT16: *дистония–паркинсонизм.* В мире описаны лишь 3 семьи с данным заболеванием (во всех наблюдался ауто-сомно-доминантный тип наследования). Для DYT16 характерен ранний дебют симптомов (2–18 лет). Первоначально в дистонический гиперкинез вовлекаются конечности; отмечена тенденция к генерализации дистонии и вовлечению ларингеальной мускулатуры с последующим присоединением дисфонии, дизартрии и дисфагии. Возможно сочетание вышеописанных клинических проявлений с паркинсонизмом. В ряде случаев отмечена эффективность малых доз леводопы [13, 19, 73]. Локус DYT16 картирован на хромосоме 2q31.2. Заболевание обусловлено мутациями гена *PRKRA*, кодирующего РНК-зависимый активатор протеинкиназы [19, 73].

Пароксизмальные дистонии/дискинезии

DYT8: *пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (Mount-Reback).* Клиническая картина характеризуется началом в детском (подростковом) возрасте, появлением приступов

сложных произвольных генерализованных движений (хореи, баллизма, атетоза, дистонии), которые обычно провоцируются приемом алкоголя или кофе и возникают в покое [27]. В типичных случаях приступ начинается как гемидистония, но постепенно гиперкинез охватывает все конечности, туловище, шею и речевую мускулатуру. Сознание в момент приступа остается сохранным (как и при всех остальных формах пароксизмальных дискинезий). Приступы длятся от нескольких минут до нескольких часов и нередко сопровождаются аурой (парестезии), частота их возникновения – от нескольких раз в день до нескольких раз в год. Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Локус картирован на хромосоме 2q35, в основе заболевания лежат точковые миссенс-мутации гена *MR1*, кодирующего регулятор миофибриллогенеза-1 [32, 49, 70]. Функция белка MR-1 до конца не ясна, однако предполагается его участие в метаболизировании метилглиоксаля – продукта окислительного стресса, также обнаруженного в кофе и алкогольных напитках [49].

DYT9/DYT18: *пароксизмальный хореоатетоз с эпизодической атаксией и спастичностью.* Дебют заболевания приходится на детский (2–15 лет) возраст. Симптоматика включает пароксизмы хореоатетоза и/или хореобаллизма, которые часто провоцируются алкоголем, стрессом, физическими нагрузками, голоданием, а также болью. Интересно, что ранее (до открытия гена) считавшаяся самостоятельной форма DYT18 носила название «пароксизмальная дискинезия, вызванная нагрузкой». Приступы при данном варианте пароксизмального хореоатетоза могут продолжаться от минут до часов, их частота – от нескольких в день до нескольких в год. Возможно также сочетание с дизартрией, атаксией, спастической параплегией, дистоническим тремором [71], эпилептическими припадками [55, 79], мигренью [59], когнитивными нарушениями, агрессивным поведением, гемолитической анемией [86]. Диагностическим маркером служит снижение соотношения глюкозы в цереброспинальной жидкости/крови ниже 0,5 [79, 86]. Тип наследования ауто-сомно-доминантный. Локус картирован на хромосоме 1p34.2; заболевание обусловлено мутациями гена *SLC2A1/GLUT1*, кодирующего транспортер глюкозы-1, который в свою очередь является основным переносчиком глюкозы в головном мозге [72, 78, 86]. В связи с этим предполагается, что дискинезии возникают в результате вызванного нагрузкой (голоданием) дефицита энергии, обуславливающего эпизодическую дисфункцию базальных ганглиев.

DYT10/DYT19: *пароксизмальная кинезиогенная дискинезия.* Заболевание дебютирует в детском или подростковом возрасте. Клиническая картина болезни характеризуется короткими (секунды или минуты) и частыми (до 100 эпизодов в сутки) приступами дистонических или хореоформных гиперкинезов, провоцируемых внезапными движениями [8, 75]. Наследуется по ауто-сомно-доминантному типу. Локус картирован на хромосоме 16p12-q12, причина заболевания – мутации гена *PRRT2*, кодирующего богатый пролином трансмембранный белок-1 [68].

DYT20: *пароксизмальная некинезиогенная дискинезия.* Это еще одна (наряду с DYT8) форма пароксизмальной некинезиогенной дискинезии, которая была впервые описана у 10 членов канадской семьи с ауто-сомно-доминантным наследованием болезни [74]. Клинические проявления в целом аналогичны форме DYT8, но приступы являются более ограниченными (только конечности) и короткими (от 2 до 5 мин). Явные триггеры приступов отсутствуют. Ген заболевания расположен на хромосоме 2q31 и пока не установлен.

Гередодегенеративные дистонические синдромы

DYT3: X-сцепленная дистония—паркинсонизм (синдром Lubag). Данное заболевание эндемично для Филиппин, мужчины болеют чаще женщин в силу характера наследования [50]. Заболевание начинается на 2–4-м десятилетии жизни с фокальных дистонических гиперкинезов лица, оромандибулярной мускулатуры, шеи, туловища, конечностей, с постепенным развитием генерализованной формы дистонии. В некоторых случаях дистоническим проявлением может предшествовать тремор. По мере прогрессирования болезни постепенно присоединяется синдром паркинсонизма, практически не реагирующий на применение леводопа-содержащих препаратов. Секционный материал в двух случаях DYT3 продемонстрировал гибель нейронов и астроцитоз в области скорлупы и хвостатого ядра [29, 85]. Наличие клеточной гибели как патоморфологической основы заболевания позволяет выделить этот дистонический синдром в совершенно особую группу и противопоставить его остальным формам первичной дистонии, являющимся не нейродегенеративными, а скорее нейрофункциональными расстройствами [34]. Тип наследования болезни — X-сцепленный рецессивный, локус картирован на хромосоме Xq13.1. Показано, что форма DYT3 обусловлена мутациями гена *TAF1*, кодирующего белок, ассоциированный с фактором транскрипции [39, 51].

Заключение

Суммируя современные знания о генетических основах дистонии, можно сформулировать определенные рекомендации для проведения ДНК-тестирования и медико-гене-

тического консультирования. Генерализованные и/или сегментарные формы дистонии с ранним началом требуют в первую очередь поиска типичной для DYT1 мажорной мутации delGAG (ген *TOR1A*), а если она не обнаруживается — мутаций, характерных для DYT6 (ген *THAP1*). Важно учитывать анатомическое распределение дистонического гиперкинеза: вовлечение конечностей более характерно для формы DYT1, краниоцервикальная локализация — для DYT6. Пациентам, у которых дистония сочетается с паркинсонизмом, чувствительным к малым дозам леводопы, следует провести тестирование на предмет установления формы DYT5/DYT14 (ген *GCHI*) и *TH*-ассоциированной формы болезни Сегавы. Сочетание дистонии с миоклониями в раннем возрасте, особенно при аутосомно-доминантном типе наследования, требует в первую очередь поиска мутаций в локусе DYT11 (ген *SGCE*). У пациентов с первичной некинезиогенной дистонией рекомендуется проводить диагностический анализ на наличие мутации в локусе DYT8 (ген *MRI*), а при пароксизмальных дискинезиях, провоцируемых мышечным усилием — DYT9/DYT18 (ген *SLC2A1/GLUT1*), особенно при имеющихся подозрениях на поражение данного гена при низком соотношении глюкозы в цереброспинальной жидкости/крови, эпилептических судорогах или гемолитической анемии [6, 58, 69]. С учетом курабельности дофа-чувствительной дистонии (болезни Сегавы) и многообразия ее фенотипов, у каждого пациента с дистонией, манифестировавшей в раннем возрасте, при отсутствии альтернативного диагноза показано проведение диагностического теста с леводопой [6, 58, 69]. Представленный выше подход позволяет оптимизировать молекулярно-генетическое исследование в семьях, отягощенных дистонией, сделав его целенаправленным, быстрым и экономически оправданным.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Маркова Е.Д., Сломинский П.А., Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ торсионной дистонии в России. Генетика 2000; 36: 952–958.
4. Тимебаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.
5. Ahmad F., Davis M.B., Waddy H.M. et al. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. Genomics. 1993; 15: 9–12.
6. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.
7. Asmus F., Hjerminde L.E., Dupont E. et al. Genomic deletion size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. Brain 2007; 130: 2736–2745.
8. Bennett L.B., Roach E.S., Bowcock A.M. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. Neurology 2000; 54: 125–130.
9. Bentivoglio A.R., Ialongo T., Contarino M.F. et al. Phenotypic characterization of DYT13 primary torsion dystonia. Mov. Disord. 2004; 19: 200–206.
10. Bonetti M., Barzaghi C., Brancati F. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. Mov. Disord. 2009; 24: 2424–2427.
11. Bonnet C., Gregoire M.J., Vibert M. et al. Cryptic 7q21 and 9p23 deletions in a patient with apparently balanced de novo reciprocal translocation t(7;9)(q21;p23) associated with a dystonia-plus syndrome: paternal deletion of the epsilon-sarcoglycan (SGCE) gene. J. Hum. Genet. 2008; 53: 876–885.
12. Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 dystonia: review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mut. 2011; 32: 1213–1224.
13. Bragg D.C., Armata I.A., Nery F.C. et al. Molecular pathways in dystonia. Neurobiol. Dis. 2011; 42: 136–147.
14. Brashear A., Dobyms W.B., de Carvalho Aguiar P. et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. Brain 2007; 130: 828–835.
15. Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 222–234.
16. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism and Related Disorders 2007; 13: 347–355.
17. Butler A.G., Duffey P.O., Hawthorne M.R. et al. The socioeconomic implications of dystonia. Adv. Neurol. 1998; 78: 349–358.
18. Calakos N., Patel V.D., Gottron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. J. Med. Genet. 2010; 47: 646–650.
19. Camargos S., Scholz S., Simon-Sanchez J. et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol. 2008; 7: 207–215.
20. Charlesworth G., Plagnol V., Holmstrom K.M. et al. Mutation in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. Am. J. Hum. Genet. 2012; 91: 1041–1050.

21. *Chouery E., Kfoury J., Delague V. et al.* A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Neurogenetics*. 2008; 9: 287–293.
22. *Clot F., Grabli D., Cazeneuve C. et al.* Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with dopa-responsive dystonia. *Brain* 2009; 132: 1753–1763.
23. *Corvol J.C., Studler J.M., Schonn J.S. et al.* Gaolfs necessary for coupling D1 and A2a receptors to adenylyl cyclase in the striatum. *J. Neurochem*. 2001; 76: 1585–1588.
24. *DeBerardinis R.J., Conforto D., Russell K. et al.* Myoclonus in a patient with a deletion of the epsilon-sarcoglycan locus on chromosome 7q21. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 121: 31–36.
25. *DeCarvalho Aguiar P., Sweadner K.J., Penniston J.T. et al.* Mutations in the Na/K-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169–175.
26. *Defazio G., Berardelli A., Hallett M.* Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007; 130: 1183–1193.
27. *Demirkiran M., Jankovic J.* Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 571–579.
28. *Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al.* Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 416–418.
29. *Evidente V.G., Advincola J., Esteban R. et al.* Phenomenology of “lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1271–1277.
30. *Fuchs T., Saunders-Pullman R., Masuho I. et al.* Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat. Genet.* 2013; 45: 88–92.
31. *Furukawa Y., Kish S.J., Lang A.E.* Scoliosis in a dopa-responsive dystonia family with a mutation of the GTP cyclohydrolase I gene. *Neurology* 2000; 54: 2187.
32. *Ghezzi D., Viscomi C., Ferlini A. et al.* Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 1058–1064.
33. *Gimenez-Roldan S., Delgado G., Marin M. et al.* Hereditary torsion dystonia in gypsies. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 73–81.
34. *Goto S., Lee L.V., Munoz E.L. et al.* Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 7–17.
35. *Granata A., Warner T.T.* The role of torsinA in dystonia. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (Suppl.1): 81–87.
36. *Grimes D.A., Han F., Lang A.E. et al.* A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology* 2002; 59: 1183–1186.
37. *Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al.* 2010. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 25: 2420–2427.
38. *Hack A.A., Groh M.E., McNally E.M.* Sarcoglycans in muscular dystrophy. *Microsc. Res. Tech.* 2000; 48: 167–180.
39. *Herzfeld T., Nolte D., Muller U.* Structural and functional analysis of the human TAF1/DYT3 multiple transcript system. *Mamm. Genome* 2007; 18: 787–795.
40. *Ichinose H., Ohye T., Takahashi E. et al.* Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat. Genet.* 1994; 8: 236–242.
41. *Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al.* Analysis of the GTP cyclohydrolase I gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 789–792.
42. *Jamora R.D.G., Tan E.K., Liu C.P. et al.* DYT1 mutations amongst adult primary dystonia patients in Singapore with review of literature comparing East and West. *J. Neurol. Sci.* 2006; 247: 35–37.
43. *Jech R., Bares M., Krepelova A. et al.* DYT 6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov. Disord.* 2011; 26: 924–925.
44. *Khan N.L., Wood N.W., Bhatia K.P.* Autosomal recessive, DYT2-like primary torsion dystonia: a new family. *Neurology* 2003; 61: 1801–1803.
45. *Kinugawa K., Vidailhet M., Clot F. et al.* Myoclonus-dystonia: an update. *Mov. Disord.* 2009; 24: 479–489.
46. *Klein C., Brin M.F., De Leon D. et al.* De novo mutations (GAG deletion) in the DYT1 gene in two non-Jewish patients with early-onset dystonia. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1133–1136.
47. *Kong C.K., Ko C.H., Tong S.F. et al.* Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology* 2001; 57: 1121–1124.
48. *Kuyper D.J. et al.* Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1206–1217.
49. *Lee H.Y., Xu Y., Huang Y. et al.* The gene for paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 3161–3170.
50. *Lee L.V., Pascasio F.M., Fuentes F.D. et al.* Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv. Neurol.* 1976; 14: 137–151.
51. *Lee L.V., Rivera C., Teleg R.A. et al.* The unique phenomenology of sex-linked dystonia parkinsonism (XDP, DYT3, “lubag”). *Int. J. Neurosci.* 2011; 121 (Suppl 1): 3–11.
52. *Leube B., Rudnicki D., Ratzlaff T. et al.* Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 1673–1677.
53. *Lohmann K., Wilcox R.A., Winkler S. et al.* Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann. Neurol.* doi:10.1002/ana.23829. [Epub ahead of print].
54. *Marechal L., Raux G., Dumanchin C. et al.* Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 119: 114–117.
55. *Margari L., Perniola T., Illiceto G. et al.* Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder. *Neurol. Sci.* 2000; 21: 165–172.
56. *Misbahuddin A., Placzek M., Lennox G. et al.* Myoclonus-dystonia syndrome with severe depression is caused by an exon-skipping mutation in the epsilon-sarcoglycan gene. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1173–1175.
57. *Moretti P., Hedera P., Wald J. et al.* Autosomal recessive primary generalized dystonia in two siblings from a consanguineous family. *Mov. Disord.* 2005; 20: 245–247.
58. *Muller U.* The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005–2025.
59. *Munchau A., Valente E.M., Shahidi G.A. et al.* A new family with paroxysmal exercise induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 609–614.
60. *Naiya T., Biswas A., Neogi R. et al.* Clinical characterization and evaluation of DYT1 gene in Indian primary dystonia patients. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 210–215.
61. *Norgren N., Mattson E., Forsgren L. et al.* A high-penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3. *Neurogenetics* 2011; 12: 137–143.
62. *Nygaard T.G., Raymond D., Chen C. et al.* Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 794–798.
63. *Nygaard T.G., Takahashi H., Heiman G.A. et al.* Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 603–608.
64. *Nygaard T.G., Waran S.P., Levine R.A. et al.* Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.* 1994; 11: 236–240.
65. *Ozelius L.J., Bressman S.B.* THAP1: role in focal dystonia? *Neurology* 2010; 74: 192–193.
66. *Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B.* Milestones in dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1106–1126.
67. *Parker N.* Hereditary whispering dysphonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1985; 48: 218–224.
68. *Paudel R., Hardy J., Revesz T. et al.* Review: Genetics and neuropathology of primary pure dystonia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2012; 38: 520–534.

69. *Petrucci S., Valente E.M.* Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Frontiers in Neurology*. doi:10.3389/fneur.2013.00034. [Epub ahead of print].
70. *Rainier S., Thomas D., Tokarz D. et al.* Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1025–1029.
71. *Roubergue A., Apartis E., Mesnage V. et al.* Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 483–488.
72. *Schneider S.A., Paisan-Ruiz C., Garcia-Gorostiaga I. et al.* GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced dyskinesias. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1684–1688.
73. *Seibler P., Djarmati A., Langpap B. et al.* A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalized dystonia in a German patient. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 380–381.
74. *Spacey S.D., Adams P.J., Lam P.C. et al.* Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2006; 66: 1588–1590.
75. *Spacey S.D., Valente E.M., Wali G.M. et al.* Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Evidence for a third EKD gene. *Mov. Disord.* 2002; 17: 717–725.
76. *Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al.* The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1789–1796.
77. *Steinberger D., Blau N., Goriunov D. et al.* Heterozygous mutation in 50-untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics* 2004; 5: 187–190.
78. *Steinberger D., Topka H., Fischer D. et al.* GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia. *Neurology* 1999; 52: 877–879.
79. *Suls A., Dedeken P., Goffin K. et al.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831–1844.
80. *Svetel M., Ozelius L.J., Buckley A. et al.* Rapid-onset dystonia-parkinsonism: case report. *J. Neurol.* 2010; 257: 472–474.
81. *Trender-Gerhard I., Sweeney M.G., Schwingenschuh P. et al.* Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 839–845.
82. *Valente E.M., Bentivoglio A.R., Cassetta E. et al.* Identification of a novel primary torsion dystonia locus (DYT13) on chromosome 1p36 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Neurol. Sci.* 2001; 22: 95–96.
83. *Van Hove J.L., Steyaert J., Matthijs G. et al.* Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 18–23.
84. *Verbeek M.M., Steenbergen-Spanjers G.C., Willemsen M.A. et al.* Mutations in the cyclic adenosine monophosphate response element of the tyrosine hydroxylase gene. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 422–426.
85. *Waters C.H., Faust P.L., Powers J. et al.* Neuropathology of lubag (X-linked dystonia parkinsonism). *Mov. Disord.* 1993; 8: 387–390.
86. *Weber Y.G., Storch A., Wuttke T.V. et al.* GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2157–2168.
87. *Winter P., Kamm C., Biskup S. et al.* DYT7 gene locus for cervical dystonia on chromosome 18p is questionable. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1819–1821.
88. *Xiao J., Uitti R.J., Zhao Y. et al.* Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 458–469.
89. *Xiromerisiou G., Houlden H., Scarneas N. et al.* THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype phenotype correlations. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1290–1294.
90. *Zirn B., Grundmann K., Huppke P. et al.* Novel TOR1A mutation p.Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 1327–1330.
91. *Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al.* 2010. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. *Mov. Disord.* 25: 2405–2412.
92. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG188>. National Institute for Health and Clinical Excellence. Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease).
93. <http://www.bh4.org>

Genetics of hereditary forms of dystonia

M.Yu. Krasnov, S.L. Timerbaeva, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: dystonia, hereditary forms, genetics, phenotypes, diagnosis

Dystonia is one of the most common movement disorders with great medical, social and economic importance. Genetics plays significant role in the development of different, and mainly primary, forms of dystonia. At present the range of hereditary dystonic syndromes comprises more than twenty separate clinical-genetic variants, which characterizes dystonia as a highly het-

erogeneous nosologic group calling for differentiated approaches to diagnosis and treatment. Detailed analysis of the literature on hereditary forms of dystonia, including clinical picture, molecular genetic basis, phenotype–genotype correlations, and principles of DNA diagnostics and medical genetic counseling of affected families, is presented.

Контактный адрес: Краснов Максим Юрьевич – врач V неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03, факс: (495) 490-22-10; e-mail: merritt.kraut@gmail.com;

Тимербаева С.Л. – зав. V неврол. отд.;

Иллариошкин С.Н. – зам. дир. по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

I Национальная олимпиада по неврологии для студентов старших курсов медицинских вузов страны «Будущие неврологи XXI века»

Е.В. Гнедовская



Участники I Национальной олимпиады по неврологии.

Начало 2013 г. ознаменовалось зарождением новой традиции в неврологической жизни России: по инициативе Научного центра неврологии РАМН была успешно проведена I Национальная олимпиада по неврологии для студентов старших курсов медицинских вузов страны «Будущие неврологи XXI века». Данное событие явилось началом нового этапа сотрудничества Центра и кафедр неврологии. Национальная олимпиада по неврологии – это не просто соревнование, но и образовательное мероприятие, позволяющее студентам нашей необъятной страны оценить свои знания. Итоги олимпиады дают основание признать, что качество российского медицинского образования в области неврологии остается на высоком уровне.

Предыстория этого события такова: в июне 2011 г. Совет директоров биотехнологической компании ЗАО «Фирн М» в память о выдающемся ученом, основателе отечественной школы физиорефлексотерапии профессоре Петре Яковлевиче Гапонюке совместно с Научным центром неврологии РАМН учредили премию его имени в области сосудистой патологии мозга. А в декабре этого же года в рамках II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» состоялось первое ее вручение. Продолжая череду совместных научно-образовательных проектов, Научный центр неврологии РАМН и биотехнологическая компания ЗАО «ФИРН М» учредили Национальную студенческую олимпиаду по неврологии.

Олимпиада была проведена при поддержке Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук и Некоммерческого партнерства «Здоровое будущее» с целью привлечения талантливой молодежи к клинической и экспериментальной неврологии как одной из наиболее бурно развивающихся областей медицинской науки.

29 ноября 2012 г. была открыта онлайн регистрация на Национальную олимпиаду на сайте www.neurooolimp.ru, зарегистрировано более 270 чел. из разных регионов РФ.

12 февраля 2013 г. состоялся отборочный тур, представляющий собой онлайн тестирование, которое длилось ровно сутки. Для каждого участника был сгенерирован индивидуальный билет, состоящий из 100 вопросов и дано 60 минут для ответа на них. Билет формировался из базы, включающей в себя более 1000 вопросов по различным разделам неврологии. В результате тестирования был определен проходной балл и отобраны финалисты. Оргкомитет олимпиады получил огромное количество откликов и комментариев. Вопросы были сложные, в финал из 200 участников прошли 30 чел., многие изъявили желание попробовать свои силы в следующем году.

Финалистам олимпиады была предоставлена возможность познакомиться с Научным центром неврологии РАМН и увидеть своими глазами лечебно-диагностическую базу ведущего учреждения страны. В качестве экскурсоводов выступили руководитель отделения реабилитации, канд.



Медали победителей.

мед. наук Н.А. Супонева и председатель совета молодых ученых, канд. мед. наук В.В. Брюхов.

Приветственные слова с напутствием и пожеланием удачи от заместителя директора по научной работе, профессора С.Н. Иллариошкина, заместителя директора по научной и лечебной работе, профессора М.М. Танащян и ученого секретаря Е.В. Гнедовской придали уверенности и настроили на победу.

Ведущий М.А. Домашенко попросил каждого представить себя, свой вуз и кафедру и объявил о начале олимпиады. Первое испытание — «Неврология в искусстве». Участникам представлены 8 произведений искусства: картины, фрагменты фильмов, отрывки из прозы или поэзии. Этот конкурс не только на знание неврологии, но и на способность нестандартно мыслить, проявлять эрудицию.

По окончании испытания участники сдали бланки с ответами и вытянули жребий для участия в следующем конкурсе — «У постели больного». Здесь оценивалось умение грамотно собрать анамнез (задать правильные вопросы пациенту), произвести неврологический осмотр, правильно расшифровать данные дополнительных методов исследования, поставить топический и нозологический диагнозы. Основные вопросы оценивались экспертами по 20-балльной шкале, а за каждый правильный ответ на дополнительный вопрос участник получал еще 2 балла.

Последнее испытание «Кот в мешке»: всего 2 вопроса и 10 минут на ответ, за который участник мог получить заветные баллы.

Затем ведущий представляет правильные ответы на вопросы конкурса, давая возможность каждому оценить, насколько он близок к победе...

Итак, ожидание суперфинала. Кто же станет финалистами? М.А. Домашенко представляет вниманию участников турнирную таблицу. Итоги подведены: в суперфинал выходят трое участников, которые, несмотря на волнение,



Призеры олимпиады (слева направо): Андрей Усков — III место, Илья Бакулин — I место, Булат Ахметзянов — II место.

смогли проявить себя и набрали наибольшее количество баллов по итогам всех конкурсов. Ими стали: Андрей Усков, представляющий Пермскую государственную медицинскую академию им. Е.А. Вагнера; Булат Ахметзянов — Башкирский государственный медицинский университет и Илья Бакулин — Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Можно отметить и Алексея Чашкина, представляющего Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова — он не добрал всего одного балла.

Начинается суперфинал. Андрею, Булату и Илье предложено четко ответить на поставленные вопросы. Их правильность и полноту оценивали жюри в составе профессоров С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян и канд. мед. наук Е.В. Гнедовской. Остальные участники могли получить поощрительный приз за правильный ответ или дополнение к ответу.

В итоге места распределились следующим образом: почетное первое место занял представитель МГУ им. М.В. Ломоносова, студент 6-го курса медицинского факультета Илья Бакулин; 2-е место — Булат Ахметзянов; 3-е место — Андрей Усков.

Профессор С.Н. Иллариошкин вручил дипломы и сертификаты на денежную премию и торжественной речью закрыл I Национальную олимпиаду по неврологии:

— Нам было приятно — отметил он, — видеть на этом соревновании студентов из многих регионов страны, представляющих различные кафедры и неврологические школы России. Будем рады видеть в своих рядах талантливых выпускников медицинских вузов. Главное, чтобы не иссяк запал, который они продемонстрировали на олимпиаде. У них есть будущее и оно связано с неврологией, с открытиями в этой увлекательной и бурно развивающейся области медицины.

Контактный адрес: Гнедовская Елена Владимировна — канд. мед. наук, ученый секретарь ФГУП «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-02.

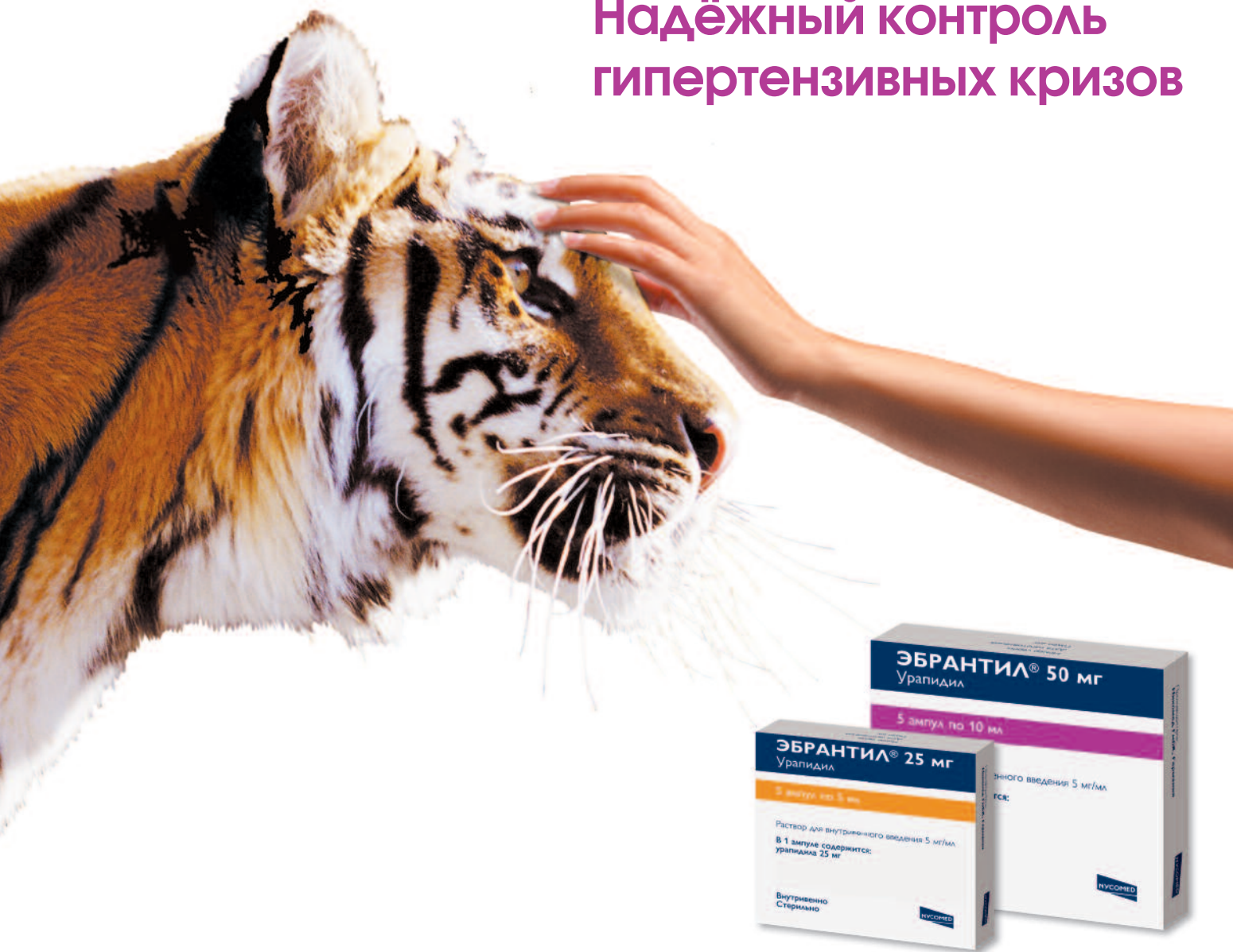


ЭБРАНТИЛ®

урапидил

для внутривенного применения

**Надёжный контроль
гипертензивных кризов**



Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургических операций. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый Баталов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушение функции печени или почек, гиповолемия, пожилой возраст. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии лёжа. Гипертонический криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления. Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочные реакции:** тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия, сердцебиение. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. **Особые указания:** нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.



XI научно-практическая конференция БЕЗОПАСНОСТЬ БОЛЬНОГО В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Главная тема:

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ И НЕОТЛОЖНАЯ МЕДИЦИНА В МЕГАПОЛИСЕ

Тематическая выставочная экспозиция

27-28 июня 2013

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XI научно-практической конференции
«Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии»,
которая состоится в городе Москве 27 – 28 июня 2013 г. в здании Правительства Москвы по адресу:
ул. Новый Арбат, 36/9

Организаторы:

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Председатель Оргкомитета:

Г.Н. Голухов – Министр Правительства Москвы, руководитель Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН

Оргкомитет:

Е.А. Евдокимов – проректор РМАПО, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины, главный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор (заместитель Председателя Оргкомитета)

И.Ф. Острейков – зав. кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии РМАПО, главный детский анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор

В.М. Мизиков – президент ФАР, руководитель отделения общей анестезиологии и реанимации РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН, профессор

А.В. Бутров – председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов ЦФО, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии РУДН, профессор

А.Ю. Лубнин – председатель Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, руководитель отдела анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФБУ НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН, д.м.н., профессор

Н.А. Барина – директор Информационно-выставочного агентства «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные вопросы:

1. Анестезиолог-реанимационная служба города Москвы на этапе реформирования и модернизации здравоохранения
2. Вопросы безопасности пациента в анестезиолог-реанимационной практике
3. Анестезия и интенсивная терапия:
 - в акушерстве
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме
 - у детей и взрослых
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. Периоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

В рамках конференции проводятся:

Пленарное заседание, научно-практические секции по направлениям, научные симпозиумы, дискуссии, семинары, мастер-классы.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие практические врачи, научные работники, специалисты и руководители структурных подразделений службы анестезиологии и реаниматологии, а также другие специалисты, работающие в различных учреждениях здравоохранения.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники, средств диагностики, изделий медицинского назначения, а также информационных технологий и специализированных изданий. Информация по формам и стоимости участия высылается по Вашему запросу.

ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ
подробная информация на сайте www.infomedfarmdialog.ru
Ждем Вас и желаем успешной работы!



Дополнительная информация:
Информационно-выставочное агентство
«ИнфоМедФарм Диалог»
Тел./факс: (495) 797-62-92;
(499) 250-25-06; (499) 251-41-50
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru;
Сайт: www.imfd.ru



АНВИФЕН®

современный ноотроп с
анксиолитическим эффектом*

Действие:

- транквилизирующее
- антиагрегантное
- противосудорожное

Имеет уникальную детскую дозировку 50 мг

Способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства

Уменьшает вазовегетативные симптомы

Повышает физическую и умственную работоспособность.

** без развития седативного и миорелаксирующего эффектов*





15-ая научно-практическая конференция

Депрессии: Клиника, возрастной аспект, терапия

25 сентября 2013

Центральный Дом Ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д. 16

Председатель: Академик РАМН **А.С.Тиганов**,
главный специалист по психиатрии Главного медицинского управления УД Президента РФ,
директор ФГБУ “НЦПЗ” РАМН

Основные темы конференции:

- Системный подход к классификации и фармакотерапии депрессивных состояний
- Современная фармакотерапия тревожных расстройств
- Принципы диагностики и терапии биполярных аффективных расстройств
- Особенности депрессий у детей и подростков, принципы лечения
- Депрессии в позднем возрасте, особенности фармакотерапии

В программе конференции:

- Лекции и доклады ведущих специалистов в области психиатрии
- Материалы конференции
- Выставка современных достижений в области разработки и производства диагностического и лечебного оборудования, инновационных медицинских технологий, лекарственных средств и новейшей специализированной литературы

Приглашаются психиатры, неврологи, терапевты. Участие бесплатное
Научная программа с 10.00 до 17.00

*По завершении конференции участникам и докладчикам выдается сертификат.
Для получения сертификата и сборника материалов конференции необходимо зарегистрироваться
на сайте: www.medq.ru в разделе конференции*

Организационно-техническая поддержка:

Информационно-выставочная компания “МедЗнания”
+7 (495)614-40-61, 614-43-63
www.medq.ru, medicinet@mail.ru

МЕКСИДОЛ®

Возрождая
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной
нейропротекции**

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

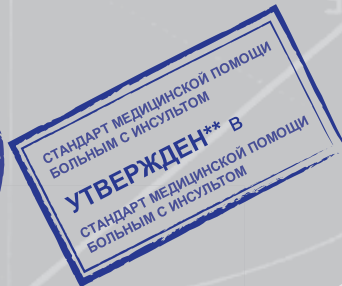
Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года





1-2 октября 2013 г., Санкт-Петербург
XV юбилейная Российская
научно-практическая конференция

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

ИННОВАЦИИ В НЕВРОЛОГИИ

Конференция посвящается 120-летию первой в России
кафедры для усовершенствования врачей-неврологов

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

гостиница «Санкт-Петербург»
(Санкт-Петербург,
Пироговская наб., д. 5/2)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Северо-Западное Отделение РАМН
- Всероссийское Общество Неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Российская Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы.
- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз). Вопросы диагностики и терапии.
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы.
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Нейроинфекции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Неврозы и депрессия в неврологической практике
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

СРОК ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ - ДО 1 АВГУСТА

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ
К УЧАСТИЮ!**



Технический комитет:
МОО «Человек и его здоровье»,
Санкт-Петербург
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54,
380-31-55, 380-31-56, 380-31-57
www.congress-ph.ru
ph@peterlink.ru





Зарегистрировавшись на Evrika.ru,
Вы получаете:

- доступ к уникальной информации на ежедневной основе,
- бесплатную подписку на обзоры отечественной и зарубежной медицинской прессы и профессиональной литературы,
- бесплатную подписку на обзоры ярких материалов западной прессы,
- возможность коммуникации с лидерами мнений (просмотреть материалы, задать вопросы),
- on-line справочник лекарственных препаратов — более 75000 наименований
- обзор ведущих конференций, а также просмотр on-line трансляций,
- возможность прямого общения с представителями медицинских ассоциаций и организаций.

Что для юзера
ВОРЛД ВАЙД ВЕБ



то для врача
АНОМАЛЬНЫЙ
КАРДИОРИТМ

МЫ ГОВОРИМ С ВРАЧАМИ НА ОДНОМ ЯЗЫКЕ



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

22-23 НОЯБРЯ 2013 г.

Москва, ул. Русаковская, 24
г-ца «Холидей Инн Сокольники»

Подписка на 2014 г. через
почтовые отделения России

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662

Продолжается подписка на 2013 г. через
издательство ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) 1400 руб.
6 месяцев (два журнала в полугодие) 750 руб.
3 месяца (один журнал) 370 руб.

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2013 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс»** или по факсу: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru; www.annaly-nevrologii.ru**

Извещение

Форма № ПД-4

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир



Актилизе[®] алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом **Актилизе**[®], ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»¹

Препарат **Актилизе**[®] рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов²

**Он перенес инсульт...
но вовремя получил **Актилизе**[®]**



Применение препарата **Актилизе**[®] у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Регистрационный номер: П N014214/01
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

1. Актилизе[®]: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.
2. Инструкция по применению препарата Актилизе[®]

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Не стоит больше ждать!

↓ **61%**

снижение относительного
риска развития обострений
рассеянного склероза
в год по сравнению
с интерфероном
бета-1а в/м¹



ГИЛЕНИЯ. Краткое описание препарата.

Лекарственная форма: Финголимод. Капсулы 0,5 мг.

Показания: Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Дозы и способ применения: Одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

Противопоказания: Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффертивность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Предосторожности: Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. Данные рекомендации необходимо выполнять как минимум в течение 2 недель после окончания приема препарата. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если QTc \geq 500мс, а также, если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС $<$ 45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендован к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов со значительным увеличением интервала QT (QTc $>$ 470мс (у женщин) или $>$ 450 мс (у мужчин)), а также у пациентов с соответствующими факторами риска удлинения интервала QT (например, с гипокалиемией, гипомagneмией или врожденным удлинением интервала QT). У пациентов с повторными синкопальными состояниями, симптоматической брадикардией препарат необходимо применять с осторожностью, под наблюдением кардиолога. Не рекомендовано применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и необходимо подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходим тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшение частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя 1 месяц регулярного приема препарата. Пациенты, не имеющие в анамнезе данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится

за 1 месяц до начала терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов \geq 65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развивающимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается.

Взаимодействие: Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антиаритмическими препаратами Ia класса (например, хинидин, прокаинамид) или II класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, изабрадин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дигоксином). С осторожностью использовать с противоопухолевыми, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или митоксантрон. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. **Побочное действие:** Очень часто ($>$ 10%): инфекции, вызванные вирусом гриппа, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов, кашель. Часто (1-10%): бронхит, синусит, гастроэнтерит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, грибковая инфекция, брадикардия, головокружение, парестезия, мигрень, астения, экзема, алоpecia, кожный зуд, снижение веса, одышка, депрессия, боль в глазах, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. Нечасто ($<$ 1%): пневмония, макулярный отек. **Пост-маркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся, наблюдались в течение 6 часов после приема препарата.

Форма выпуска : Капсулы 0,5 мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка); по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ/
NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG,
SWITZERLAND.

1. E. Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing - remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.posters2view.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>