

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Церебральный атеросклероз и инфаркты мозга при сахарном диабете 2-го типа
- Нейропротекция при хронических цереброваскулярных заболеваниях
- Биомаркеры атеросклероза
- Продленный доплеровский мониторинг мозгового кровотока
- Лечение спондилогенной шейной миелопатии
- Воксель-ориентированная морфометрия и умеренные когнитивные расстройства

Экспериментальная неврология

- Опыт экспериментального моделирования болезни Гентингтона

Технологии

- Предиктор нарушения тромбообразования

Клинический разбор

- Мономелическая амиотрофия

Литературный обзор

- Церебросухожильный ксантоматоз

Информация

- 1-я Национальная конференция по нарушениям глотания (с международным участием)

Берлитион®

тиоктовая кислота

600
NEW



**ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ
ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ***

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм*

- Патогнетическое лечение диабетической полинейропатии*
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов*
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии*

Противопоказания: беременность, лактация, детский возраст.

Особенности применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток. Дозировку и длительность лечения определяет врач. Берлитион® не рекомендуется применять одновременно с препаратами, содержащими витамин В₁₂, так как это может привести к снижению его эффективности.

Особые указания: Берлитион® не рекомендуется применять одновременно с препаратами, содержащими витамин В₁₂, так как это может привести к снижению его эффективности. Берлитион® не рекомендуется применять одновременно с препаратами, содержащими витамин В₁₂, так как это может привести к снижению его эффективности.

Состав:

Каждая ампула содержит 600 мг тиоктовой кислоты и вспомогательные вещества.

Каждая таблетка содержит 300 мг тиоктовой кислоты и вспомогательные вещества.

Каждая ампула и таблетка упакованы в картонную коробку.

Каждая ампула и таблетка упакованы в картонную коробку.

Каждая ампула и таблетка упакованы в картонную коробку.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.

Способ применения: Берлитион® применяется в виде инъекций и таблеток.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДНАТИН**

ООО «Берлин-Хеми Меднатин»
111103 Москва, Троицкое шоссе, д. 10
Тел.: +7 (495) 140-01-00, факс: +7 (495) 140-01-01
www.berlinchemi.ru

Регистрационный номер:
ЛС-001447/01-2010/010-010-010-010-010
ЛС-001447/01-2010/010-010-010-010-010
Регистрационный номер:
ЛС-001447/01-2010/010-010-010-010-010

Главный редактор

М.А. Пирадов — *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН*

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — *д.м.н., проф.* М.М. Танашян — *д.м.н., проф.*

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская — *к.м.н.* В.М. Пивоварова — *к.м.н.*

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян — *д.м.н., проф.* В.Н. Корниенко — *д.м.н., проф., академик РАН*
Н.Н. Боголепов — *д.м.н., проф., академик РАН* В.Г. Скребицкий — *д.б.н., проф., член-корреспондент РАН*
Ю.Я. Варакин — *д.м.н., проф.* В.Л. Фейгин — *д.м.н., проф.*
Т.С. Гулевская — *д.м.н., проф.* Н.Н. Яхно — *д.м.н., проф., академик РАН*
И.А. Завалишин — *д.м.н., проф.*
А.С. Кадыхов — *д.м.н., проф.*
Л.А. Калашникова — *д.м.н., проф.*

Редакционный совет

Г.Н. Бельская — *д.м.н., проф.* П.И. Пилипенко — *д.м.н., проф.*
А.И. Григорьев — *д.м.н., проф., академик РАН* С.В. Прокопенко — *д.м.н., проф.*
Е.И. Гусев — *д.м.н., проф., академик РАН* А.А. Скоромец — *д.м.н., проф., академик РАН*
М.Ф. Исмагилов — *д.м.н., проф.* И.Д. Столяров — *д.м.н., проф.*
С.А. Лимборская — *д.б.н., проф.* А.И. Федин — *д.м.н., проф.*
Л.Б. Лихтерман — *д.м.н., проф.* Л.Г. Хаспеков — *д.б.н.*
К.В. Лядов — *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН* Л.А. Черникова — *д.м.н., проф.*
В.В. Машин — *д.м.н., проф.* В.П. Чехонин — *д.м.н., проф., академик РАН*
Л.Б. Новикова — *д.м.н., проф.* В.И. Шмырев — *д.м.н., проф.*
М.М. Одинак — *д.м.н., проф., член-корреспондент РАН*

Editor-in-Chief

Professor M.A. Piradov — *D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences*

Vice Editors

Professor S.N. Illarioshkin — *D.Med.Sci* Professor M.M. Tanashyan — *D.Med.Sci*

Executive Editors

E.V. Gnedovskaya — *Ph.D.* V.M. Pivovarova — *Ph.D.*

Editorial Board

Professor G.N. Avakyan — *D.Med.Sci* Professor V.G. Skrebitskiy — *D.Biol.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences*
Professor N.N. Bogolepov — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences* Professor Yu.Ya. Varakin — *D.Med.Sci*
Professor V.L. Feigin — *D.Med.Sci* Professor N.N. Yakhno — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor T.S. Gulevskaya — *D.Med.Sci* Professor A.S. Kadykov — *D.Med.Sci*
Professor L.A. Kalashnikova — *D.Med.Sci* Professor I.A. Zavalishin — *D.Med.Sci*
Professor V.N. Korniyenko — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*

Editorial Council

Professor G.N. Belskaya — *D.Med.Sci* Professor K.V. Lyadov — *D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences*
Professor V.P. Chekhonin — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences* Professor V.V. Mashin — *D.Med.Sci*
Professor L.A. Chernikova — *D.Med.Sci* Professor V.V. Novikova — *D.Med.Sci*
Professor A.I. Fedin — *D.Med.Sci* Professor M.M. Odinak — *corresponding member of the Russian Academy of Sciences*
Professor A.I. Grigoryev — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences* Professor Ye.I. Gusev — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor Ye.I. Gusev — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences* Professor P.I. Pilipenko — *D.Med.Sci*
Professor M.F. Ismagilov — *D.Med.Sci* Professor S.V. Prokopenko — *D.Med.Sci*
L.G. Khaspekov — *D.Biol.Sci* Professor V.I. Shmyrev — *D.Med.Sci*
Professor L.B. Likhterman — *D.Med.Sci* Professor A.A. Skoromets — *D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences*
Professor S.A. Limborskaya — *D.Med.Sci* Professor I.D. Stolyarov — *D.Med.Sci*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 9. № 3 2015
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) 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, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новопадомосковский пер., д. 4. Тел.: +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.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка в редакции и на сайте. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 6 из статьи О.А. Гуши и др. (с. 34)

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа

*П.Л. Ануфриев, М.М. Танамян, Т.С. Гулевская, Р.Э. Аблякимов, Е.В. Гнедовская
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

10

Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения

*М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

(Часть I – № 1 за 2015 г.)

Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска

20

*М.М. Танамян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, Е.В. Гнедовская
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Продленный доплеровский мониторинг мозгового кровотока при разных подтипах ишемического инсульта

26

*А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ*

Лечение спондилогенной шейной миелопатии

34

*А.О. Гуца, М.Д. Древаль, Н.С. Киреева, О.С. Корепина
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств

42

*А.И. Дамулина, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадьков
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Экспериментальная неврология

49

Опыт экспериментального моделирования болезни Гентингтона

*А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Н.Г. Ямищикова, А.С. Ольшанский, Р.М. Худерков, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Технологии

56

«Укутанные» тромбоциты – новые возможности лабораторной диагностики нарушений тромбообразования

*А.А. Шабалина, М.В. Костырева, М.М. Танащян
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Клинический разбор

61

Мономелическая амиотрофия – редкий вариант болезни нижнего мотонейрона (2 клинических наблюдения)

*Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, Н.Ю. Александров, А.Д. Халиков, М.Г. Соколова
ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург)*

Литературный обзор

66

Церебросухожильный ксантоматоз

*Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)*

Информация

73

1-я Национальная конференция по нарушениям глотания (с международным участием)

*И.А. Авдюнина
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа

П.Л. Ануфриев, М.М. Танамян, Т.С. Гулевская, Р.Э. Аблякимов, Е.В. Гнедовская

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

При сопоставлении результатов исследования 20 секционных случаев с ишемическими инсультами, возникшими при атеросклерозе, и 20 секционных случаев с ишемическими инсультами на фоне атеросклероза в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) получены данные, свидетельствующие о высокой значимости СД2 в развитии тяжелых изменений церебральных артерий и обусловленных ими инфарктов мозга различной величины и локализации. Установлено значительное преобладание количества атеросклеротических бляшек в церебральных артериях, в т.ч. обуславливающих стеноз их просвета на 50% и более, при СД2 по сравнению со случаями без СД2. Инфаркты мозга при СД2 носили преимущественно множественный характер, определяемый сочетанием свежего или организующегося обширного, большого либо среднего инфаркта с одним/несколькими организованными средними, малыми глубинными и малыми поверхностными инфарктами. Более тяжелый характер атеросклероза церебральных артерий при СД2 определил более высокую частоту инфарктов, обусловленных обтурирующим атеротромбозом, артерио-артериальной эмболией и тандемным атеростенозом у этих больных по сравнению со случаями без СД2. При отсутствии СД2 значительно чаще, чем в случаях с СД2, инфаркты обуславливались эмболией церебральных артерий из сердца при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемические инсульты, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз церебральных артерий, инфаркты головного мозга.

Ишемический инсульт является важнейшей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности населения многих стран, включая Российскую Федерацию [7]. К ведущим факторам риска ишемического инсульта относят сахарный диабет 2-го типа (СД2), устойчивый рост заболеваемости которым отмечается в последние десятилетия в нашей стране [4, 5]. СД2 определяет увеличение риска смерти от инсульта более чем в 3 раза [13]. В настоящее время СД2 рассматривается не только как самостоятельный фактор риска инсульта, но и как обязательный компонент метаболического синдрома, с которым ассоциируются наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз ишемического инсульта [8].

Для СД2 весьма характерно развитие диабетической макроангиопатии, одним из проявлений которой является атеросклероз церебральных артерий [20]. В некоторых исследованиях установлена значительно более высокая частота обнаружения окклюзии и резко выраженного атеросклеротического стеноза (атеростеноза) экстракраниальных частей внутренних сонных и позвоночных артерий у больных с СД2, чем у пациентов без него [23]. В связи с этим у лиц с СД2 наиболее часто ведущим патогенетическим подтипом ишемического инсульта является атеротромботический.

В исследованиях последних лет показано, что в случаях с СД2 весьма часто обнаруживаются атеростенозы не только экстракраниальных, но и интракраниальных артерий, т.е. тандемные атеростенозы [16]. Они могут обуславливать

возникновение ишемических инсультов гемодинамического подтипа при формировании инфарктов мозга различной величины и локализации, в т.ч. малых глубинных инфарктов (МГИ) [6, 7]. Вместе с тем в качестве основной причины МГИ у лиц с СД2 рассматриваются гипертонические изменения внутримозговых артерий; инсульты, обусловленные этими факторами, относятся к лакунарному подтипу [2, 23].

По мнению некоторых исследователей, у больных с СД2 чаще, чем у пациентов без него, могут также развиваться инсульты кардиоэмболического подтипа, обусловленные эмболенными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [14, 19]. Однако, по данным других авторов, достоверные различия в частоте кардиоэмболических инсультов между группами больных с СД2 и без него отсутствуют [23]. Недостаточность и противоречивость результатов изучения особенностей атеросклероза церебральных артерий и патогенеза ишемических инсультов при СД2 определяют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса с помощью различных методов, включая морфологические исследования.

Пациенты и методы исследования

Нами проведено сопоставление результатов исследования 20 секционных случаев с инфарктами мозга, возникшими при атеросклерозе в сочетании с СД2 (I группа), и 20 секционных случаев с инфарктами мозга, обусловленными атеросклерозом при отсутствии СД2 (II группа). Каждый из 20

инфарктов той или другой группы определял ишемический инсульт с летальным исходом, при этом локализация и величина инфарктов в случаях I группы были аналогичны таковым во II группе.

Среди умерших больных преобладали женщины (11 и 13 чел. в I и II группах соответственно). Возраст больных колебался от 45 до 83 лет, при этом средний возраст в группах существенно не различался – соответственно 67,3 и 67,8 лет. Во всех случаях I группы и в 17 случаях II группы атеросклероз сочетался с артериальной гипертонией, длительность которой составляла 15 лет и более. На момент госпитализации больных СД2 был в стадии субкомпенсации или декомпенсации. У подавляющего большинства больных он имел среднюю степень тяжести или тяжелое течение; легкое течение отмечено только в 2 случаях. Давность заболевания колебалась от 5 до 20 лет.

В каждом секционном случае исследовали экстра- и интракраниальные артерии, относящиеся как к каротидной системе мозга (шейная часть внутренних сонных артерий с каротидным синусом, их кавернозная и мозговая части, передние и средние мозговые артерии и их ветви), так и к вертебрально-базилярной системе (устье позвоночных артерий, их внутричерепная часть с нижней задней артерией мозжечка, базилярная и задние мозговые артерии с их ветвями). В каждой артерии учитывалось количество атеросклеротических бляшек (АСБ) и степень обусловленного ими атеростеноза, наличие тромбоемболов, а также обтурирующих тромбов, расположенных на АСБ (обтурирующий атеротромбоз). В церебральных артериях, дуге аорты и ее ветвях (подключичных и общих сонных артериях, плечеголовном стволе) учитывались АСБ с изъязвленной поверхностью и пристеночными тромбами, которые могли обуславливать эмболию экстра- и интракраниальных артерий (артерио-артериальная эмболия). Кроме того, в каждом случае оценивали признаки ИБС, которые могли проявляться в виде крупноочагового постинфарктного кардиосклероза или, согласно данным предшествующего обследования больных, постоянной формой мерцательной аритмии. Эти изменения, выявленные у 16 и 18 пациентов I и II групп соответственно, могли стать причиной тромбоемболии церебральных артерий из сердца (кардиогенная тромбоемболия), а также явиться дополнительными факторами ухудшения кровоснабжения мозга при наличии атеростенозов мозговых артерий [9].

В каждом случае определялись характеристики инфаркта, обусловившего инсульт с летальным исходом, а также всех ранее возникших инфарктов. К таким характеристикам относились величина, локализация и выраженность процессов организации. Для изучения изменений интракраниальных сосудов проводилось микроскопическое исследование участков головного мозга как в области инфарктов, так и на отдалении от них. При статистической обработке полученных данных для выявления различий использовались критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлены статистически значимые признаки более тяжелого атеросклероза церебральных артерий при наличии СД2, чем без такового. АСБ в артериях мозга выявлены во всех случаях I группы и в 17 (из 20) случаях II группы, при этом установлено почти двукратное преобладание их количества

в I группе по сравнению со II группой (262 и 138 случаев соответственно). Во II группе в 2,5 раза чаще обнаруживались единичные АСБ (от 1 до 9 в каждом случае), а в I группе, наоборот, АСБ в количестве 10 и более выявлялись в 2 раза чаще, чем единичные (табл. 1).

АСБ у больных обеих групп одинаково часто встречались в интракраниальных артериях (78% и 77% в I и II группах), примерно в 3 раза реже – в экстракраниальных артериях (22% и 23%). Вместе с тем церебральный атеросклероз при наличии СД2 имел более распространенный характер. Так, АСБ в случаях I группы примерно с одинаковой частотой определялись в артериях каротидной и вертебрально-базилярной систем (соответственно 47% и 53), тогда как в случаях II группы они локализовались преимущественно в артериях каротидной системы (65%) (табл. 2).

Установлено весьма существенное различие в частоте обнаружения выраженных атеростенозов у пациентов с СД2 и без него. В обеих группах степень выраженности стеноза артерий мозга составляла в основном менее 50%, однако количество АСБ, определяющих стенозы артерий на 50%

таблица 1: Количество АСБ в церебральных артериях в случаях с СД2 (I группа) и без него (II группа).

Количество АСБ	Число случаев	
	I группа (n=20)	II группа (n=20)
0	–	3
1–9	6	12*
10 и более	14	5*

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: * – достоверность различий $p < 0,05$.

таблица 2: Локализация АСБ в церебральных артериях в случаях с СД2 (I группа) и без него (II группа).

Локализация АСБ	Количество АСБ			
	стеноз менее 50%		стеноз 50% и более	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Шейная часть внутренних сонных артерий	24	23	17	6
Кавернозная и мозговая части внутренних сонных артерий	19	19	5	2
Средние мозговые артерии	31	21	9	7
Передние мозговые артерии	13	9	6	3
Устье позвоночных артерий	13	1	3	2
Интракраниальная часть позвоночных артерий	27	15	12	–
Основная артерия	28	15	7	–
Задние мозговые артерии	25	14	17	–
Мозжечковые артерии	3	–	3	1
Всего	183	117	79*	21*

таблица 3: Причины свежих и организующихся инфарктов мозга в случаях с СД2 (I группа) и без него (II группа).

Причина инфаркта	Величина инфаркта						Всего	
	обширный		большой		средний			
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Обтурирующий атеротромбоз	3	3	3	1	1	–	7*	4*
Артерио-артериальная эмболия	1	–	3	2	2	2	6*	4*
Кардиогенная эмболия	–	1	1	5	2	4	3*	10*
Атеростеноз	–	–	1	–	3	2	4	2

и более, было почти в 4 раза большим в I группе (табл. 2). При этом атеростенозы просветов экстракраниальных и интракраниальных артерий 50% и более также в 2 раза чаще отмечались у пациентов с СД2 – 12 (из 20) и 5 (из 20) для I и II групп соответственно.

В каждой группе выявлено по 20 свежих и организующихся инфарктов, обусловивших инсульты с летальным исходом, в т.ч. по 4 обширных инфаркта, занимающих весь бассейн передней и средней мозговых артерий, по 8 больших инфарктов, локализующихся в бассейне средней мозговой артерии (7) и передней мозговой артерии (1), и по 8 средних инфарктов, расположенных в бассейне отдельных ветвей средней мозговой артерии (7) и задней мозговой артерии (1).

Установлено существенное различие между случаями инфаркта мозга с СД2 и без такового в причинах возникновения свежих и организующихся инфарктов мозга. В I группе основными причинами инфарктов, обусловивших инсульты с летальным исходом (13 из 20), служили обтурирующий атеротромбоз внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии и артерио-артериальная эмболия из синуса внутренней сонной артерии в ее мозговую часть или среднюю мозговую артерию (табл. 3). В некоторых случаях этой группы инфаркты явились следствием кардиогенной тромбоэмболии в среднюю мозговую артерию или ее ветви при ИБС, изолированного или тандемного атеростеноза (на 70% и более просветов внутренней сонной артерии и ее ветвей, а также задней мозговой артерии), при наличии дополнительных факторов ухудшения кровоснабжения мозга (постинфарктный кардиосклероз и мерцательная аритмия).

Инфаркты мозга, обусловившие инсульты с летальным исходом, в половине случаев II группы возникли в результате кардиогенной тромбоэмболии интракраниальной части внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии при наличии у больных крупноочагового постинфарктного кардиосклероза или постоянной формы мерцательной аритмии. В отдельных случаях данной группы причинами инфарктов являлись обтурирующий атеротромбоз внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, тандемный выраженный атеростеноз просветов этих артерий при наличии ранее отмеченных экстракраниальных причин снижения кровоснабжения мозга, артерио-артериальная эмболия из синуса внутренней сонной артерии в мозговую часть последней, а также в среднюю и переднюю мозговые артерии.

В обеих группах, кроме свежих и организующихся инфарктов мозга, обусловивших инсульты с летальным исходом, выявлены 67 организованных, т.е. ранее возникших, инфарктов мозга. Множественные инфаркты мозга почти в

таблица 4: Множественные инфаркты мозга в случаях с СД2 (I группа) и без него (II группа).

Количество инфарктов в одном случае	Число случаев	
	I группа	II группа
2	3	4
3	4	1
4	1	2
5	2	–
6	2	–
7	2	–
11	–	1
Всего	14*	8*

2 раза чаще обнаруживались в I группе (14 случаев), чем в группе II (8) (табл. 4). В случаях II группы, за исключением одного из них, выявлялось по 2–4 инфаркта, тогда как в случаях I группы их количество колебалось от 2 до 7. Общее количество организованных инфарктов мозга в I группе оказалось почти в 2 раза большим по сравнению с группой II – соответственно 44 и 23.

Среди организованных инфарктов преобладали МГИ – 31 (70%) и 20 (87%) инфарктов в I и II группах соответственно. Эти инфаркты в количестве от 1 до 11 выявлены в 11 случаях I группы и в 5 случаях II группы. Они имели размеры от 0,3 см до 1 см и располагались в таламусе, базальных ядрах и белом веществе полушарий мозга, а также в мосту мозга. Реже выявлялись организованные средние инфаркты – 10 (23%) и 3 (13%) инфарктов в I и II группах соответственно. 1–2 средних инфаркта обнаружены в 7 случаях I группы и в 3 случаях II группы, при этом в 4 случаях I группы они сочетались с МГИ. Средние инфаркты локализовались в пределах одной доли полушария мозга или доли мозжечка. Кроме того, в одном из случаев I группы наряду с одним средним инфарктом и одним МГИ обнаружены 3 малых поверхностных инфаркта, которые располагались в пределах коры полушарий мозга и имели сходные с МГИ размеры. Подавляющее большинство организованных инфарктов мозга, согласно данным анамнеза, были бессимптомными. Некоторые из них сопровождались нерезко выраженной очаговой неврологической симптоматикой в виде умеренного пареза руки или ноги, выпадения полей зрения, аграфии и алексии. Указанными клиническими проявлениями сопровождалось два МГИ, обнаруженные во внутренней капсуле в случаях I группы, и 4 средних инфаркта, выявленные у больных I и II групп в коре и белом веществе нижней теменной доли, передней центральной и язычной извилин.

Наряду со статистически значимым различием между группами I и II в частоте обнаружения организованных инфарктов мозга также выявлено различие между ними в локализации инфарктов. Так, все МГИ в случаях II группы и большинство МГИ (26) в случаях I группы локализовались в латеральных отделах таламуса и базальных ядрах полушарий мозга, в белом веществе верхнелатеральной поверхности лобной, теменной и височной долей полушарий; все средние инфаркты в случаях II группы, а также отдельные средние инфаркты (4) и малые поверхностные инфаркты (1) в случаях I группы располагались в коре и/или белом веществе верхней и средней височных извилин, нижней теменной доли, оперкулярных частей лобной и височной долей полушарий мозга. Вместе с тем часть средних инфарктов (6) и малых поверхностных инфарктов (2) в случаях I группы располагались в полушариях мозжечка и затылочной доле полушарий мозга, а некоторые МГИ в случаях этой группы (5) – в мосту мозга и белом веществе затылочной доли.

Основной причиной организованных инфарктов явился тандемный атеростеноз артерий головного мозга на 50% и более, который обусловил возникновение 82% инфарктов в I группе случаев (9 средних инфарктов, 2 малых поверхностных инфаркта и 25 МГИ) и 70% инфарктов во II группе (16 МГИ). Редкой причиной организованных инфарктов была артерио-артериальная эмболия из синуса внутренней сонной артерии и устья позвоночной артерий в ветви этих артерий (средний и малый поверхностный инфаркты I группы), а также кардиогенная тромбоэмболия ветвей средней мозговой артерии при ИБС (3 средних инфаркта II группы).

Среди причин МГИ был не только тандемный атеростеноз экстра- и интракраниальных артерий мозга, но и гипертонические изменения интрацеребральных артерий, которые обусловили возникновение 14% инфарктов в I группе случаев (6 МГИ) и 17% инфарктов во II группе (4 МГИ). Дифференциальная диагностика атеросклеротических и гипертонических МГИ в значительной степени основывалась на выявлении при микроскопическом исследовании мозга характерных изменений артерий в области этих инфарктов. Так, вблизи гипертонических МГИ выявлены артерии с резко суженными просветами в результате гиалиноза или плазморрагии; в пределах инфарктов артерии не определялись или имелись отдельные фрагменты их гиалинизированных стенок. В пределах атеросклеротических МГИ обнаружены одна или несколько артерий, просветы которых были в значительной степени выполнены соединительной тканью с вновь образованными сосудами в ней, что характерно для перекалибровки интрацеребральных артерий в ответ на редуцированный кровоток вследствие тандемного стеноза экстрацеребральных артерий. Обнаруженные нами вариабельные изменения артерий в области атеросклеротических и гипертонических МГИ рассматриваются в качестве важных морфологических признаков их дифференциальной диагностики [1, 3].

Кроме изменений артерий в области МГИ, при микроскопическом исследовании головного мозга отмечались изменения интрацеребральных сосудов на удалении от этих инфарктов. В участках мозга, расположенных в бассейне артерий со стенозами их просветов на 50% и более, обнаружены перекалибровка артерий, фиброз стенок капилляров с расширением, облитерацией или тромбозом их просветов, а также пролиферация клеточных элементов стенок

капилляров и артериол с формированием «пакетов» сосудов с несколькими просветами – конволютов. Последние характерны для изменений микроциркуляторного русла мозга в условиях тяжелой гипоксии [1, 3]. Изменения интрацеребральных сосудов в случаях I группы по сравнению со II группой обнаруживались чаще и носили более распространенный характер в связи с их обнаружением не только в бассейне артерий каротидной системы, но и в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы.

В отдельных случаях обеих групп обнаружены единичные интрацеребральные артерии со структурами в их стенке, которые состояли из скоплений макрофагов, содержащих липиды, бесструктурных гомогенных эозинофильных масс, расположенных среди макрофагов, а также нескольких слоев коллагеновых волокон на поверхности. Структуры обуславливали значительное сужение просвета артерий вплоть до облитерации. Они несколько напоминали АСБ, однако в составе этих структур отсутствовали такие характерные для АСБ компоненты, как кристаллы холестерина, кальцификаты, лимфоцитарные инфильтраты и кровоизлияния.

Полученные данные во многом согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о более тяжелом атеросклерозе церебральных артерий при наличии СД2 [20, 21]. В случаях с СД2 в 2 раза чаще, чем в случаях без такового, выявлялись АСБ в экстра- и интракраниальных артериях, в т.ч. обуславливающие стеноз этих артерий на 50% и более. Отличительной особенностью атеросклеротических изменений при СД2 явился также их распространенный характер, определяемый одинаковой частотой обнаружения АСБ в артериях каротидной и вертебрально-базиллярной систем.

Следует отметить преобладание при СД2 атеросклеротических изменений интракраниальных артерий по сравнению с экстракраниальными, что, по мнению некоторых авторов, можно рассматривать как одну из характерных особенностей диабетической макроангиопатии [21]. Однако мы согласны с мнением тех авторов, которые связывают более частую локализацию АСБ в интракраниальных артериях (по сравнению с экстракраниальными) с артериальной гипертонией, которая способствует распространению атеросклероза в дистальных отделах артериальной системы головного мозга [6]. Об отсутствии связи между СД2 и преимущественной локализацией АСБ в интракраниальных артериях свидетельствует установленная нами одинаково высокая частота обнаружения АСБ в этих артериях как в случаях с СД2, так и в случаях без такового. При этом во всех случаях с СД2 и в подавляющем большинстве случаев без него атеросклероз сочетался с артериальной гипертонией, которая часто предшествовала развитию СД2.

Более тяжелый характер атеросклероза церебральных артерий при СД2 определил основные причины свежих и организованных инфарктов мозга в случаях с СД2 – обтурирующий атеротромбоз и артерио-артериальную эмболию (13 инфарктов из 20). Отмеченные причины возникновения инфарктов обусловили значительное преобладание в этих случаях ишемических инсультов атеротромботического подтипа над инсультами других патогенетических подтипов. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о высокой частоте инсультов атеротромботического подтипа у больных с СД2 – от 41% до 65% [2, 12, 23]. Обнаруженные нами более вы-

раженные атеросклеротические изменения церебральных артерий при СД2 определили также преобладание организованных инфарктов, обусловленных этими изменениями, в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой пациентов без СД2 – 86% и 70% соответственно ($p < 0,05$). В связи с распространенным характером атеросклероза церебральных артерий в случаях с СД2 организованные инфаркты в этих случаях локализовались в бассейне артерий каротидной и вертебрально-базиллярной систем, тогда как подобные инфаркты в случаях без СД2 обнаруживались только в бассейне артерий каротидной системы.

Установленный в нашем исследовании менее тяжелый характер атеросклероза церебральных артерий при отсутствии СД2 определил и меньшую частоту у этих больных свежих и организующихся инфарктов, обусловленных теми или иными атеросклеротическими изменениями артерий мозга. В этих случаях инфаркты наиболее часто являлись результатом эмболии церебральных артерий из сердца при ИБС, определяя тем самым преобладание инсультов кардиоэмболического подтипа над инсультами других подтипов.

Инфаркты головного мозга в случаях с СД2, в отличие от случаев без СД2, носили преимущественно множественный характер, определяемый сочетанием свежего или организующегося обширного, большого либо среднего инфаркта с одним или несколькими организованными МГИ, а также средними и малыми поверхностными инфарктами. Наиболее часто в случаях с множественными инфарктами выявлялись один или несколько организованных МГИ (в 11 случаях из 14), которые за редким исключением не сопровождалась развитием очаговой неврологической симптоматики. В связи с высокой частотой обнаружения организованных бессимптомных МГИ их можно рассматривать в качестве значимых предикторов крупных инфарктов, обусловивших возникновение тяжелых ишемических инсультов. Рядом авторов при СД2 также отмечена значительная частота единичных и множественных МГИ, включая бессимптомные инфаркты мозга [2, 18, 22].

Основной причиной МГИ при СД2 считаются типичные изменения интрацеребральных артерий – стенозы в ре-

зультате плазморагий, гиалиноза и склероза, которые, в свою очередь, определяются весьма частым наличием артериальной гипертонии у больных с СД2 [1, 3, 10, 17]. Соответствующие инсульты относят к лакунарному подтипу [10, 23]. Вместе с тем при СД2 отмечена возможность возникновения МГИ, обусловленных значительным сужением просвета крупных интрацеребральных артерий микроатеромами [11, 15]. Нами также обнаружены структуры, имеющие некоторое сходство с АСБ; однако, несмотря на значительное количество МГИ в случаях с СД2 (31 инфаркт), такие структуры выявлены только в единичных внутримозговых артериях. Подобные структуры образуются в стенках интрацеребральных артерий в результате репаративных процессов после плазморагий, сопровождающих сосудистые кризы при артериальной гипертонии [3]. При этом отмеченные структуры могут выявляться вблизи гипертонических МГИ.

Как показало проведенное исследование, в случаях с СД2 количество гипертонических МГИ было значительно меньше по сравнению с атеросклеротическими МГИ. Последние определялись развитием в интрацеребральных артериях процессов склеротического характера при наличии тандемных атеростенозов артерий мозга, степень выраженности которых составляла 50% и более. Такого рода изменения интрацеребральных артерий в области атеросклеротических МГИ, как уже было указано, обнаруживались и другими авторами, которые расценивали их как ответную реакцию внутримозговых артерий на редукцию кровотока в них при выраженных атеростенозах экстрацеребральных артерий [1, 3].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о высокой значимости СД2 в развитии тяжелых атеросклеротических изменений церебральных артерий и обусловленных ими инфарктов головного мозга различной величины и локализации. В связи с этим одним из постулатов современной ангионеврологии является требование своевременного и персонализированного лечения сахарного диабета как меры предупреждения прогрессирования церебрального атеросклероза и профилактики ишемического инсульта.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997.
2. *Горбачева Ф.Е., Тельшьева Ю.Б.* Церебральный инсульт у больных сахарным диабетом 2-го типа. Неврол. журн. 2008; 1: 19–23.
3. *Гулевская Т.С., Моргунов В.А.* Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 2009.
4. *Гусев Е.И., Шимрик Г., Хаас А. и др.* Банк данных по ишемическому инсульту – основные результаты. Неврол. журн. 2002; 4: 8–12.
5. *Дедов И.И.* Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет 1998; 1: 7–21.
6. *Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С.* Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 5: 11–18.
7. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
8. *Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г.* Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 3: 5–11.
9. *Фонякин А.В.* Современная концепция кардионеврологии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 3: 45–49.
10. *Arauz A., Murillo L., Cantu C. et al.* Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. Stroke 2003; 34: 2453–2458.
11. *Bezerra D., Sharrett A., Matsushita K. et al.* Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Neurology 2012; 78: 102–108.
12. *Chukwuma C., Tuomilehto J.* Diabetes and the risk of stroke. J. Diabet. Complicat. 1993; 7: 250–262.
13. *Davey S., Bracha Y., Svendsen K. et al.* Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. Ann. Intern. Med. 2005; 142: 313–322.
14. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129–139.

15. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32: 871–876.
16. He C., Yang Z., Chu Z. *et al.* Carotid and cerebrovascular disease in symptomatic patients with type 2 diabetes: assessment of prevalence and plaque morphology by dual-source computed tomography angiography. *Cardiovasc. Diabetol.* 2010; 9: 91–96.
17. Lammie G. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol.* 2002; 12: 358–370.
18. Mast H., Thompson J., Lee S. *et al.* Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke.* 1995; 26: 30–33.
19. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
20. Rajala U., Laakso M., Paivansalo M. *et al.* Blood pressure and atherosclerotic plaques in carotid, aortic and femoral arteries in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *J. Hum. Hypertension* 2005; 19: 85–91.
21. Rincon F., Sacco R., Kranwinkel G. *et al.* Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan stroke study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28: 65–71.
22. Roberts R., Kantarci K., Geda Y. *et al.* Untreated type 2 diabetes and its complications are associated with subcortical infarctions. *Diabetes Care* 2011; 34: 184–186.
23. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G. *et al.* Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18: 152–157.

Features of atherosclerosis of the cerebral arteries and pathomorphology of cerebral infarctions in patients with type 2 diabetes mellitus

P.L. Anufriev, M.M. Tanashyan, T.S. Gulevskaya, R.E. Ablyakimov, E.V. Gnedovskaya

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis of the cerebral arteries, cerebral infarction.

Comparison of the results of 20 autopsy cases of ischemic strokes developed during atherosclerosis with 20 autopsy cases of ischemic strokes associated with atherosclerosis in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM) provided data indicating a high significance of T2DM in the development of severe changes in the cerebral arteries, causing cerebral infarctions of various size and localization. A significant prevalence in the number of atherosclerotic plaques in the cerebral arteries, including those causing stenosis of the lumen by 50% or more, was found in the case of T2DM compared to cases without T2DM. Cerebral infarctions in T2DM were mostly of the multiple nature that was

determined by a combination of fresh or organizing extensive, large or medium, infarction with one/several organized medium, small deep, and small surface infarctions. More severe atherosclerosis of the cerebral arteries in T2DM caused a higher rate of infarctions due to occlusive atherothrombosis, arterio-arterial embolism, and tandem atherostenosis in these patients compared to cases without T2DM. In the absence of T2DM, infarctions occurred more often due to embolism of the cerebral arteries from the heart with coronary heart disease compared to cases with T2DM.

Контактный адрес: Ануфриев Павел Лазаревич — канд. мед. наук, старш. науч. сотр. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: (495) 490-24-15, e-mail: pavel1970@list.ru4;

Танашян М.М. — зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Гулевская Т.С. — зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;

Аблякимов Р.Э. — врач-невролог.

Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (пирацетам, цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, кортексин, церебролизин, цитиколин, актовегин), применяемых в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга, с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, доказательная медицина.

В первом номере журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» за 2015 г. [23] нами был опубликован обзор, посвященный анализу эффективности современных нейропротекторных препаратов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Вместе с тем не менее социально значимыми являются и их последствия, а также хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В первом случае это обусловлено развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после острого периода инсульта пациентов, а во втором — прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов. Значение хронических ЦВЗ как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают, с одной стороны, с улучшением оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также с постарением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [26, 31], основным среди которых является артериальная гипертензия (АГ). По данным на 2007 г., этот диагноз в России имеет 28,6 млн чел., гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) страдает 4,3 млн (распространенность ДЭ — 3%) [11]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов — одни из важнейших задач современной ангионеврологии.

Термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для

обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия о целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). ДЭ — группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т.ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-10 данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.4 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде острых нарушений мозгового кровообращения) или субклиниче-

ски. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [6, 12].

Терапия пациентов с ДЭ складывается из профилактики инсульта, а также препаратов, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Учитывая, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [51] и североамериканских [55, 57] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т.ч. немых или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [48]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

Вместе с тем, как и у пациентов с острыми НМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей хронической ишемии головного мозга, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных шкал оценки когнитивных нарушений, таких как МоСА-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значи-

тельной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике. Ниже представлен короткий критический обзор наиболее часто используемых препаратов для лечения хронических ЦВЗ, обладающих нейропротективным действием.

Пирацетам

Обоснованность применения пирацетама при хронической ишемии головного мозга определяется его активным участием в нейрометаболических процессах за счет улучшения утилизации глюкозы и кислорода, и, как следствие, нейротропными и нейропротективными эффектами.

В одном из плацебо-контролируемых клинических исследований, включавшем 109 пациентов с хроническими ЦВЗ с выраженностью симптомов легкой или средней степени, было показано достоверное улучшение в группе пациентов, получавших пирацетам, только лишь по одному из 19 психологических тестов, выбранных для оценки эффекта применения препарата. Данный результат, по мнению авторов, не является подтверждением эффективности терапии пирацетамом [4]. С другой стороны, в ходе проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменций различного типа, в течение 3 мес принимали пирацетам в дозе 4800 мг/сут. Отмечено статистически значимое улучшение на 50% и выше ($p < 0,001$) при оценке когнитивных функций и качества жизни пациентов в группе пациентов, получавших терапию пирацетамом по сравнению с группой плацебо. Степень эффективности препарата не различалась в диагностических подгруппах у больных с сенильной деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией [52].

В открытом многоцентровом исследовании, включившем более 5000 пациентов с хроническими ЦВЗ, пирацетам назначался в дозе 1200 мг/сут в течение 4 нед. Улучшения состояния отмечено у 88% пациентов, при этом наибольший положительный эффект пирацетама отмечен в отношении координации движений, эмоционально-волевой, психической сферы и внимания. Показана хорошая переносимость препарата пациентами [36].

В недавно завершившемся российском мультицентровом исследовании «ФУЭТЕ» было обследовано 189 пациентов с наличием легких и умеренных когнитивных расстройств на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. В зависимости от вида применяемого лечения все пациенты были разделены на 4 терапевтические группы, получающие проноран, пирацетам, стандартизованный экстракт гинкго билоба, винпоцетин, соответственно в стандартных дозировках в течение 3 мес. На фоне лечения во всех терапевтических группах была отмечена достоверная положительная динамика в виде улучшения показателя опросника Мак-Нейра и среднего показателя МоСА-теста, однако статистически значимого преимущества препарата пирацетам в динамике когнитивных функций пациентов показано не было [41].

Цитофлавин

Отечественный комплексный препарат цитофлавин является многокомпонентным энергокорректором. В состав цитофлавина входят два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина – рибофлавин-мононуклеотид (витамин В2) и никотинамид (витамин РР). Компоненты препарата оказывают взаимопотенцирующие метаболитное и энергокорректирующее действие, активируют сукцинатгидразное окисление, увеличивают содержание ГАМК в головном мозге, ингибируют реакции окислительного стресса. Все это в конечном итоге приводит к оптимизации цикла трикарбоновых кислот, способствуя быстрому ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование постишемического энергодефицита [14].

Эффективность и безопасность препарата были продемонстрированы в нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях у больных с инсультом и его последствиями [25, 38], а также была показана его эффективность в качестве нейропротектора при кардиохирургических вмешательствах [30].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 7 клинических базах Российской Федерации, изучалась эффективность цитофлавина у 300 пациентов с ДЭ II стадии. Препарат вводился 1 раз в сут в/в капельно по 10,0 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованным клиническим шкалам, проводилось нейропсихологическое исследование, изучались когнитивные вызванные потенциалы Р300. По завершении исследования для оценки уровня плацебо-эффекта врач и пациент независимо выносили общую субъективную оценку эффективности терапии. По субъективной оценке пациентов улучшение отмечалось у 22% больных, эффективность терапии цитофлавином – у 76% пациентов. Через двадцать дней после окончания курса лечения в группе, получавшей цитофлавин, клинический эффект сохранился у 79% пациентов, а в группе плацебо – только у 12%. При анализе клинических данных отмечено, что наиболее заметный лечебный эффект цитофлавина по сравнению с плацебо наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как астенический, цефалгический и кохлеовестибулярный синдромы. На фоне терапии цитофлавином зафиксирована положительная динамика показателей шкалы двигательной активности Тиннети, что свидетельствует о достоверном улучшении функции поддержания равновесия и ходьбы. Положительные эффекты препарата – когнитивно-мнестические функции – были объективизированы при анализе результатов вызванных потенциалов Р300, а также нейропсихологического обследования [37].

Схожее по дизайну многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование З.А. Суслиной и соавт. (2011), включавшее 600 пациентов с ХИМ I, II и III стадий, ставило целью оценить эффективность пероральной терапии цитофлавином у пациентов с ХЦВЗ. В ходе исследования цитофлавин и плацебо применялись по 2 таблетки 2 раза в сут в течение 25 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Длительность наблюдения составила 60 сут. Было продемонстрировано, что на фоне приема цитофлавина у больных снижа-

ется выраженность основных жалоб, улучшаются функции поддержания равновесия и ходьбы, уменьшается выраженность как астенического, так и невротического синдромов, улучшаются когнитивные функции. Препарат позитивно влиял на качество сна и все аспекты качества жизни пациентов [32].

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие препарата заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действия препарата обуславливают его широкое применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

В ряде клинических исследований, проводимых сотрудниками различных неврологических школ на базе российских центров, был показан положительный эффект терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) пациентов с ХИМ. На фоне применения препарата было продемонстрировано уменьшение выраженности как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики. Наилучший эффект достигнут в психоэмоциональной сфере больных, где следует отметить его дополнительные антидепрессивный и анксиолитический эффекты, и лечения кохлеовестибулярных нарушений.

Так, в клиническом исследовании И.Н. Смирновой и соавт. (2006) [27], включавшем пациентов с хроническими НМК, было показано, что применение ЭМГПС приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, аффективных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений. В ходе работы была установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Максимальный терапевтический эффект ЭМГПС наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов ПОЛ и истощенной антиоксидантной защитой, что свидетельствует, с одной стороны, о большой роли окислительного стресса в патогенезе хронических ЦВЗ, а также о том, что биохимической основой терапевтического действия ЭМГПС является его антиоксидантная активность.

В проспективном сравнительном исследовании С.Н. Янишевского (2006) эффективность препарата оценивалась у 142 пациентов 48–80 лет с клиническими проявлениями ХИМ на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. ЭМГПС назначался дополнительно к базисной терапии в дозе 200 мг/сут в течение первой недели, затем по 500 мг/сут внутрь в течение 7 недель. На фоне

терапии значительно сократились проявления, связанные с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, головная боль, вегетативные и психомоциональные нарушения, также отмечались снижение уровня раздражительности и повышение работоспособности, увеличение способности к концентрации внимания и улучшение памяти по данным нейропсихологического тестирования пациентов. При анализе динамики неврологических симптомов достоверной динамики за период лечения получено не было. Максимальный эффект отмечался у больных с ДЭ I стадии [40].

Исследование М.М. Танамян и соавт. (2010) [35] было посвящено изучению эффективности ЭМГПС у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома (МС). В задачи исследования наряду с оценкой общеклинического статуса и неврологической симптоматики входило определение динамики показателей инсулинорезистентности, а также состояния эндотелия сосудистой стенки, в т.ч. с определением ее атромбогенных возможностей на фоне лечения препаратом. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, страдающих ДЭ I–II стадий или имеющих последствия острого НМК ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне МС с нарушениями углеводного обмена. Пациентам назначался ЭМГПС в дозе 500 мг в сут в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом 375 мг в сут в течение 3 мес. Всем пациентам проводилась базисная терапия с коррекцией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты не назначались. Было продемонстрировано, что применение ЭМГПС сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся проявлений хронических ЦВЗ (прежде всего, цефалгического синдрома и головокружения). Представляют также интерес полученные новые данные, свидетельствующие о том, что применение ЭМГПС в терапии сопутствующего МС способствует уменьшению таких его основных проявлений, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия и гипергликемия.

Исследование, проведенное Т.В. Дроздовой и соавт. (2012), включавшее 107 пациентов дневного стационара с ДЭ I–II стадий, показало статистически значимое уменьшение выраженности жалоб на снижение внимания, невротические и астенические проявления, улучшение когнитивных функций, оценивавшихся на основе тестирования по нейропсихологическим шкалам [9].

Положительное влияние ЭМГПС на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ подтверждается данными И.В. Дамулина (2011): терапия ЭМГПС больных с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) преимущественно сосудистого генеза сопровождается уменьшением выраженности когнитивных и мнестических нарушений, отвлекаемости, нарушений внимания, а также зрительно-моторных расстройств [7].

Эффективность и безопасность применения ЭМГПС и его влияние на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с ХИМ оценивалось в открытом сравнительном исследовании Е.И. Чукановой и соавт. (2015) [39]. Авторами наблюдались 45 пациентов с ХИМ, получавших ЭМГПС в

дозе 500 мг в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 больных с ХИМ. Пациентам обеих групп также назначалась базисная терапия, направленная на адекватную коррекцию сосудистых факторов риска. По окончании исследования у пациентов основной группы в сопоставлении с группой сравнения достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовался показатель оценки качества жизни (по шкале SF–36), а также отмечалось достоверное улучшение средних показателей оценки когнитивных функций по опроснику MMSE.

Холина альфосцерат

В настоящее время холина альфосцерат представляется одним из перспективных препаратов для коррекции когнитивных нарушений при дегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях, поскольку нарушение холинергической нейротрансмиссии является ключевым в патогенезе когнитивных расстройств. Нейропротективное действие препарата обусловлено увеличением синтеза ацетилхолина и участием в синтезе фосфатидилхолина.

Эффективность холина альфосцерата при лечении больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа доказана рядом международных исследований [57, 58]. Длительный прием препарата не только уменьшает выраженность когнитивных расстройств, но и несколько замедляет прогрессирование заболевания. Эффективность и безопасность применения холина альфосцерата изучена на более чем 1500 больных с ЦВЗ, как с острыми нарушениями мозгового кровообращения [16, 19], так и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга [2, 18, 28]. Положительный эффект холина альфосцерата у больных хроническими ЦВЗ с когнитивными нарушениями, по-видимому, связан с тем, что при этих заболеваниях также страдают холинергические структуры мозга, имеющие отношение к памяти. Кроме того, у определенной части больных ХИМ наряду с сосудистыми изменениями наблюдается атрофический процесс, т.е. имеется смешанная (сосудистая и атрофическая) деменция, дифференциальная диагностика которой представляет большие трудности. Смешанная деменция (встречающаяся, по данным морфологических исследований, в 15–20% всех случаев деменции) представляет собой картину сосудистого поражения головного мозга, сочетающуюся с характерными для болезни Альцгеймера изменениями (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубки). При подозрении на наличие смешанной (сосудистой и атрофической) деменции назначение холина альфосцерата особенно целесообразно [44].

В исследовании А.С. Калыкова и соавт. вошло 52 больных с хроническими ЦВЗ (26 больных с гипертонической ангиоэнцефалопатией, 15 больных с атеросклеротической ангиоэнцефалопатией, 11 больных со смешанной сосудистой и атрофической деменцией). В соответствии с тяжестью выявляемых когнитивных нарушений больные были практически равномерно распределены на две подгруппы: пациенты с умеренной степенью когнитивных нарушений и больные с более выраженным когнитивным дефектом (легкая деменция). Лечение холина альфосцератом проводилось на фоне стандартной патогенетической терапии (гипотензивные средства, антиагреганты) в течение 3–6 мес в дозе 1200 мг в день. На фоне проведенной терапии состоя-

ние когнитивных функций, оцениваемое по совокупности нейропсихологических тестов, достоверно улучшилось у 37 (71,2%) больных, в т.ч. значительное улучшение отмечено у 25 пациентов, умеренное – у 12 больных [13].

В одном из недавних исследований, включавшем 120 пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией, сравнивалась эффективность холина альфосцерата и цитиколина, принимаемых в эквивалентных дозировках. В обеих группах было продемонстрировано улучшение когнитивных функций, а также хорошая переносимость препаратов. Однако по некоторым показателям когнитивных функций было отмечено преимущество холина альфосцерата [21].

В настоящее время проводится двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA, целью которого является оценка эффективности комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием монотерапии донепезилом у пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и ЦВЗ. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что у данной категории пациентов комбинация холина альфосцерата и донепезила лучше влияет на когнитивные функции и показатели ежедневной активности [61].

Кортексин

Кортексин получают из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на кору головного мозга. Механизм его действия связан с регуляцией соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот, уровнем серотонина и дофамина. Кроме того, препарат обладает ГАМК-ергическим действием. Кортексин оказывает ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и противосудорожное действие.

Безопасность применения кортексина, а также улучшение степени функционального восстановления через 2 мес после полушарного ишемического инсульта было продемонстрировано Л.В. Стаховской и соавт. (2012) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Эскорт».

В двух рандомизированных несравнительных исследованиях, включавших 120 и 273 пациента соответственно с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга при наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств, показано улучшение когнитивных, двигательных и чувствительных функций, координации движений у большинства больных. Эффективность воздействия препарата на когнитивные функции пациентов оценивалась на основе анализа показателей выполнения нейропсихологических тестов и была связана с улучшением нейродинамических и регуляторных когнитивных функций, зрительно-пространственных функций и сенсомоторных реакций. Данные эффекты объясняются повышением функциональных связей на фоне терапии кортексином между лобными и теменными отделами коры больших полушарий и корково-подкорковых взаимосвязей. Положительный эффект препарата также был отмечен при оценке психических функций по шкале MMSE, динамики астенического синдрома и соматовегетативных и эмоциональных проявлений, повседневной жизнедеятельной активности согласно индексу Бартела [1].

Описанные выше механизмы положительного влияния кортексина на когнитивные функции подтверждаются исследованием коллектива Научного центра неврологии с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений с применением функциональной МРТ [33].

В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в РМАПО, было включено 60 пациентов с ДЭ I–II стадий, страдающих легкими когнитивными расстройствами или деменцией легкой степени. Пациенты группы исследования в течение 10 дней в/м получали кортексин в дозе 10 мг. На фоне терапии кортексином получено достоверное улучшение поструральной устойчивости, улучшение по шкале общего клинического впечатления, когнитивных и зрительно-пространственных функций. Также отмечено положительное влияние препарата на психоэмоциональную сферу и ночной сон пациентов. В группе пациентов, получавших кортексин, отмечено достоверное улучшение качества жизни, оцениваемое по шкале EuroQoL через 1 мес после окончания введения препарата. Кроме того, данное исследование продемонстрировало безопасность применения данного препарата [15].

По результатам всероссийского скрининга эффективности применения кортексина "КАРКаДЭ" у 50 тыс. пациентов с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, получавших препарат в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней, был показан полный регресс очаговой неврологической симптоматики, улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологических тестирований, нормализовалось эмоциональное состояние больных и снизился уровень депрессии [17].

Церебролизин

Смесь низкомолекулярных биологически активных нейропептидов и аминокислот, составляющих препарат, оказывает преимущественно нейротрофическое, нейрогенеративное и нейропротекторное действие. В эксперименте показано NGF-подобное действие церебролизина, увеличение числа дендритов, образование новых синапсов, а также продемонстрировано предотвращение свободнорадикальных процессов, лактатацидоза, повышение эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга и ряд других воздействий на элементы ишемического каскада [60]. Церебролизин зарегистрирован в ряде стран для лечения болезни Альцгеймера. Указанные факты свидетельствуют о патогенетической обоснованности назначения препарата пациентам с хронической ишемией мозга.

В 2001 г. исследование, проведенное в Научном центре неврологии, показало положительную динамику в концентрации внимания, памяти и мышления у пациентов, принимавших церебролизин в дозе 15 мл/сут в течение 28 дней, и сохранение изменений когнитивного статуса в течение года [3].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А.В. Guekht et al., проведенном на 242 пациентах с диагнозом сосудистой деменции, было продемонстрировано значимое улучшение в когнитивной и эмоционально-волевой сферах на фоне приема церебролизина в дозе 20 мл/сут (в течение 4 нед с повторным курсом через 2 мес) у пациентов, страдающих сосудистой деменцией легкой или умеренной степени тяжести. Эти положительные эффекты наблюдали на протяжении не менее 6 мес [49].

Цитиколин

Цитиколин (цераксон) представляет собой мононуклеотид (цитидин-5'-дифосфохолин), состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. В условиях острой и хронической ишемии реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы A_2 и участия в синтезе фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани, а также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [43]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток [22]. Цитиколин является одним из самых «доказанных» нейропротекторов у пациентов в остром периоде инсульта [8]; вместе с тем перечисленные эффекты препарата делают обоснованным его применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

Первые исследования цитиколина, проведенные в конце XX в., касались пациентов с сосудистой деменцией. Так, R. Lozano et al. (1986) наблюдали 2067 пожилых пациентов, находившихся на лечении в отделениях гериатрической психиатрии, и выявили положительное влияние двухмесячного курса терапии цитиколином на выраженность нейропсихологических симптомов [56]. В исследовании V. Chandra (1992), посвященном оценке эффективности препарата у 146 пациентов с сосудистой деменцией, было продемонстрировано, что терапия цитиколином в дозе 750 мг в сут в/в в течение 2 мес приводила к достоверному улучшению показателей когнитивных функций (оценке по шкале MMSE) по сравнению с плацебо. Более того, эффект от терапии сохранялся через 10 мес после окончания курса лечения [45].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский обзор эффективности цитиколина в терапии когнитивных и поведенческих нарушений, обусловленных хронической цереброваскулярной недостаточностью, у пожилых пациентов [47]. В обзор вошли результаты 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения – 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по тестам на показатели памяти, внимания, поведения. В обзоре продемонстрировано позитивное влияние цитиколина на поведенческие нарушения, а также улучшение памяти. Единственным существенным ограничением данного обзора являлась небольшая продолжительность включенных в него клинических исследований.

В последующие годы исследователи сосредоточились на изучении эффективности препарата у пациентов с УКР и постинсультными когнитивными нарушениями. Так, по данным М.В. Путиловой (2009), уже на начальных этапах проявлений когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ применение цитиколина (в дозировке 1000 мг в/м или в/в в течение 10 сут с последующим пероральным приемом в виде раствора для приема внутрь в течение 3 мес) способствует регрессу данных нарушений. Кроме того, препарат положительно влияет на сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства в этой группе больных [24].

В 2013 г. опубликованы результаты двух контролируемых исследований, оценивающих влияние препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ. В плацебо-контролируемом исследовании L. Alvarez-Sabin et al. (2013) приняло участие 347 пожилых пациентов (средний возраст $67,2 \pm 11,3$ лет), перенесших инсульт и имевших когнитивные нарушения. В группе активного лечения (172 пациента) цитиколин назначался в дозе 2000 мг/сут *per os* в течение 6 мес, далее по 1000 мг/сут еще 6 мес. Критериями эффективности лечения являлись результаты нейропсихологического обследования (батарея тестов на память, внимание, исполнительные (регуляторные) функции, ориентацию во времени), а также оценка клинических исходов по модифицированной шкале Рэнкина через 6 и 12 мес после начала лечения. На фоне длительной терапии цитиколином отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств и лучшее функциональное восстановление (по сравнению с плацебо) за счет улучшения внимания, регуляторных функций и ориентации во времени [42].

Исследование IDEALE было посвящено оценке эффективности цитиколина в длительной терапии сосудистых УКР у пожилых пациентов. 349 пациентам с умеренными когнитивными расстройствами преимущественно сосудистого генеза назначался цитиколин (265 больных) в дозе 1000 мг/сут *per os* в течение 9 мес или плацебо (84 пациента). Терапия цитиколином не влияла на показатели функциональной повседневной деятельности по сравнению с плацебо. Вместе с тем на фоне лечения цитиколином отмечалась положительная динамика когнитивных функций при их оценке по шкале MMSE (улучшение через 9 мес в среднем на 0,5 балла) в группе плацебо отмечалось прогрессирование когнитивных нарушений (через 9 мес отмечалось ухудшение в среднем на 1,9 балла) ($p=0,0001$). Таким образом, длительная терапия цитиколином сопряжена со снижением темпов прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми УКР [46].

Актовегин

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом диализа и ультрафильтрации из крови телят. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, обуславливающие биологическую активность и терапевтический эффект данного препарата. В условиях хронической ишемии головного мозга актовегин увеличивает энергетический обмен в клетках путем усиления потребления и утилизации глюкозы и кислорода, поддерживая, таким образом, церебральный метаболизм на должном уровне. Способность актовегина улучшать когнитивные функции при сосудистых заболеваниях была показана в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых отмечено достоверное улучшение таких когнитивных функций, как память, внимание, скорость мышления.

В 1990-х гг. было выполнено несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата в гериатрической практике у пациентов со смешанной деменцией. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании W.M. Hergmann et al. эффективность пероральной терапии актовегином (в дозе 1200 мг в сут на протяжении 12 нед), а также хорошая ее переносимость продемонстрирована на выборке из 200 пациентов со смешанной деменцией

(с легкой и умеренной выраженностью когнитивных нарушений) в возрасте 54 лет и старше. Актовегин оказался эффективнее плацебо при оценке по шкалам общего клинического впечатления, краткому синдромальному тесту, а также Нюрнбергской гериатрической шкале [53]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании S. Kanowski et al. оценивали эффективность актовегина (в дозировке 2000 мг в/в капельно в течение 4 нед) у 60 пожилых пациентов: 58% из включенных в исследование пациентов имели смешанную деменцию, 42% – сенильную деменцию с депрессией и параноидальными симптомами от легкой до средней степени выраженности со смешанной деменцией. Актовегин оказался эффективнее плацебо в достижении как первичных (шкала общего клинического впечатления) и гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz), так и вторичных конечных точек (краткий синдромальный тест) [54].

Несколько проспективных исследований актовегина у пациентов с УКР выполнено на базе различных центров в нашей стране. Так, эффективность терапии актовегином у пациентов с сосудистыми УКР оценивалась в проспективном открытом неконтролируемом исследовании С.И. Гавриловой и соавт. (2009). В исследование было включено 30 больных в возрасте 53–84 лет. Препарат назначался в дозе 200 мг в/м в течение 28 дней. Актовегин достоверно улучшал показатели когнитивных тестов по окончании терапии (в сравнении с исходными), демонстрируя стойкий терапевтический эффект через 28 дней после окончания лечения [5]. В проспективном открытом неконтролируемом исследовании О.Д. Остроумовой (2012) проводилась оценка эффективности терапии актовегином у пациентов с артериальной гипертензией и УКР. Ключевым тестом, по которому проводилась оценка когнитивных функций, являлся тест на объем отсроченной слухоречевой памяти. На фоне терапии актовегином, назначаемым по схеме 2000 мг в сут в/в капельно в течение 7 дней, далее по 1200 мг per os в течение 11 нед, было отмечено достоверное увеличение числа пациентов с нормальными показателями данного теста с 66,7% до 93,9% и 78,8% через 3 и 6 мес соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с исходным) [20]. Наконец, эффективность терапии актовегином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с когнитивными нарушениями оценивалась в проспективном открытом контролируемом исследовании В.В. Захаровым [10]. 60 пациентов (средний возраст – 62,8 года) с СД2 были разделены на 2 группы по 30 чел.: в первую группу вошли больные без артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, во вторую – пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы: получавших актовегин в таблетках в дозе 1200 мг в сут и контрольную. Всем пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование (батарея нейропсихологических тестов на память, внимание, оценка психомоторных функций, речевой активности, тест рисования часов, MMSE и др.) при включении в исследование и по окончании курса лечения, который составил 3 мес. Продemonстрировано, что терапия актовегином в указанной дозировке достоверно улучшала показатели произвольного внимания у пациентов с СД2 без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В то же время у пациентов с СД2 в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями актовегин достоверно улучшал показатели кратковременной памяти по сравнению с группой контроля.

Большой интерес представляет проведенное в Научном центре неврологии клинко-нейровизуализационное исследование у 44 пациентов в возрасте от 48 до 75 лет с различными проявлениями хронических ЦВЗ. В рамках клинической части работы оценивались психоэмоциональное состояние (по шкалам депрессии и астенизации) и когнитивные функции по результатам психометрических тестов до и после 14-дневного курса внутривенного капельного лечения актовегином. Объективизация субъективных жалоб пациентов, а также выраженности неврологической симптоматики проводилась с использованием балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома. В нейровизуализационной части исследования пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти, во время проведения которых проводилась функциональная МРТ (фМРТ) с целью выявления очагов максимальной активности определенных зон головного мозга (в зависимости от характера предъявляемого материала). Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы, в первой из которых препарат назначался в дозе 1000 мг/сут, пациентам второй группы – в дозе 160 мг/сут. Все пациенты получали базисную терапию (вторичная профилактика ишемических ЦВЗ), исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов. На фоне общего положительного эффекта препарата (в 76,2% случаев – уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения) наиболее благоприятное клиническое действие отмечено у пациентов первой группы. Нейропсихологическое исследование обнаружило, что в группе пациентов, получавших актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение функций внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания, положительное влияние на объем зрительного запечатления, а также увеличение продуктивности мнестической деятельности. Высокие дозировки актовегина достоверно улучшали суммарные показатели когнитивных функций. Проведенная до и после двухнедельного курса лечения актовегином фМРТ головного мозга выявила увеличение зон функциональной активности мозга после лечения актовегином у преобладающего большинства обследованных пациентов с хроническими ЦВЗ. Продemonстрировано преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Выявлено, что использование дозировки 1000 мг/сут было сопряжено с достоверно большим увеличением зон активации и силы сигнала, чем при дозе 160 мг/сут. Таким образом, в работе продemonстрировано значимое модулирующее, дозозависимое действие актовегина на выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов с ХИМ, положительное влияние препарата на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемые изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга [34].

Особого внимания заслуживает международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах ARTEMIDA, посвященное оценке эффективности и безопасности актовегина в симптоматической терапии постинсультных когнитивных расстройств. Следует под-

черкнуть, что данное исследование в настоящее время является единственным крупным рандомизированным исследованием по терапии постинсультных когнитивных расстройств, методология которого соответствует современным международным требованиям в рамках доказательной медицины. Результаты исследования были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской Академии неврологии (EAN) в Берлине (20–23 июня 2015 г.). В исследование было рандомизировано 503 пациента из 36 центров России, Беларуси, Казахстана. Основными критериями включения были: возраст пациентов 60 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, с выраженностью неврологических нарушений 3–18 баллов по шкале NIHSS; наличие когнитивных расстройств, подтвержденных тестом MoCA в 25 баллов и менее, а также способность выполнить нейропсихологические тесты. Основными критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе деменции, депрессии или психотических эпизодов; кардиоэмболический инсульт; подозрение на церебральный васкулит; инсульт вследствие травмы или как осложнение реваскуляризации, ангиографии; проведение тромболитической, каротидной ангиографии, ангио- или нейрохирургического вмешательства в связи с настоящим инсультом; наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, а также непереносимость препарата актовегин [50]. Пациенты были рандомизированы в первые 7 сут инсульта в группу активного лечения, где актовегин назначался в дозе 2000 мг в/в капельно в течение 3 нед с последующим пероральным приемом в дозе 1200 мг в сут в течение 21 нед, или плацебо. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 6 мес. Согласно доложенным на 1-м конгрессе EAN результатам, в иссле-

довании получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке – изменению по шкале ADAS-Cog⁺ через 6 мес после лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с инсультом. Основные результаты исследования ожидаются к публикации в 2016 г.

Заключение

Суммируя современные данные в отношении применения нейропротекторов в лечении хронических ЦВЗ, следует отметить, что на настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ. Основными современными тенденциями использования нейропротективных препаратов являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вероятно, именно это является условием не только субъективного улучшения пациентов (во многом обусловленного эффектом плацебо, а также положительным влиянием от пребывания пациента в стационаре под наблюдением и ежедневными беседами с лечащим врачом), но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейропсихологических шкал и методов нейровизуализации (прежде всего, функциональной МРТ).

Список литературы

1. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А., Бойко А.Н. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы. Русский медицинский журнал. 2009; 11: 784–788.
2. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Трудный пациент. 2009; 7 (4–5): 10–12.
3. Вережагин Н.В., Суслина З.А., Тимербаева С.Л. и др. Церебролизин в лечении когнитивных расстройств при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Лечение нервных болезней 2001; 1: 15–18.
4. Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю., Краснова Л.С., Холвяня М.А. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин. Материалы сайта <http://www.rspog.ru>.
5. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Михайлова Н.М. и др. Исследования эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия 2009; 1: 37–50.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
7. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. Фарматека, 2011; 19: 30–35.
8. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 2013; 30: 1540–1542.
9. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека, 2012; 14: 97–103.
10. Захаров В.В. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Неврологический журнал 2008; 5: 39–43.
11. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат), 2007.
12. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
13. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 2: 24–26.
14. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксиглюцитола (N-метиламино)-D-глюцитола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.
15. Левин О.С., Сагова М.М. Кортексин в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Материалы сайта <http://mfvt.ru>.
16. Маслова Н.Н., Пыпина А.М. Опыт применения церетона при ишемическом инсульте. Материалы сайта <http://www.sotex.ru>.

17. *Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И. и др.* Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2014; 9: 49–52.
18. *Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И.* Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. Русский медицинский журнал, 2009; 17 (5): 382–387.
19. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др.* Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2010; 1: 20–28.
20. *Остроумова О.Д.* Коррекция когнитивных нарушений Актотевгином у больных гипертонической болезнью. Мед. алфавит. 2012; 4: 4–8.
21. *Парфенов В.А.* Сосудистые когнитивные расстройства. Нервные болезни. 2013; 2: 3–8.
22. *Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В.* Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2012; 3: 31–36.
23. *Пирадов М.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А. и др.* Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинич. и эксперим. неврологии. 2015; 9 (1): 41–51.
24. *Путилина М.В.* Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 200; 17(4): 261–267.
25. *Румянцева С.А., Силина Е.В.* Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. М: Медицинская книга, 2007.
26. *Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В.* Вторичная профилактика инсульта. – М.: ПАГРИ, 2002.
27. *Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А.* Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
28. *Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В.* Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. Русский медицинский журнал, 2009; 17(23): 1522–1525.
29. *Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др.* Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2012; 1 (37): 238–244.
30. *Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. и др.* Нейропротекция в кардиохирургии. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2009; 3 (1): 4–8.
31. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
32. *Суслина З.А., Румянцева С.Л., Танашиян М.М. и др.* Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 3: 25–30.
33. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. с др.* Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2011; 3 (35): 181–187.
34. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Атмосфера. Нервные болезни, 2010; 2: 7–12.
35. *Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 11: 21–26.
36. *Федин А.И.* Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 4: 22–28.
37. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 52–58.
38. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). Вестн Спб ГМА им. И.И. Мечникова 2005; 1: 13–19.
39. *Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И.* Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2015; 2: 71–74.
40. *Янишевский С.Н.* Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2006. Приложение 1: 159–163.
41. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Стрелюнская Е.Я. и др.* Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал 2012; 4: 49–55.
42. *Alvarez-Sabin L, Ortega G., Jacas C. et al.* Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. Cerebrovasc Dis 2013; 35 (2): 146–154.
43. *Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al.* Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123 (2): 217–225.
44. Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. 2nd ed. / Ed. by J. O'Brien et al. London, 2004.
45. *Chandra B.* Treatment of multi-infarct dementia with citicholine. J Stroke Cerebrovasc Dis 1992; 2: 232–233.
46. *Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano P. et al.* Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–137.
47. *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.
48. *Ginsberg M.D.* Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. Neuropharmacology. 2008; 55(3): 363–369.
49. *Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011; 20 (4): 310–318.
50. *Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013; 3: 459–467.
51. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
52. *Herrmann W.M., Stephan K.* Moving from the question of efficacy to the question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam Int. Psychogeriatr. 1992; 4(1): 25–44
53. *Herrmann W.M., Stephan K., Kuntz G.* Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome. Unpublished study, 1996. Zurich, Nycomed Arzneimittel GmbH.
54. *Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al.* Confirmed clinical effi-

cacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 125–133.

55. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160–2236.

56. Lozano R., Fernandez M.V., Balague A. Alteraciones neuropsiquicas del anciano: evolucion tras la administracion de CDP-colina (citicolina). *MedClin (Barc)* 1986; 87 (Supl 1): S30–S33.

57. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–3832.

58. Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25(1); 178–193.

59. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. *Drugs Aging*, 1993; 3: 159–164.

60. Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.

61. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 3: S281–S288.

Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases.

M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: chronic stroke, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, evidence-based medicine.

The evidential base of major neuroprotective drugs (piracetam, cytoflavin, ethylmethylhydroxypyridine succinate, choline al-

foscerate, cortexin, cerebrolysin, citicoline, actovegin) in chronic cerebral ischemia is critically reviewed in the article.

Контактный адрес: Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-24-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Максимова М.Ю. – зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска

М.М. Танамян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, Е.В. Гнедовская

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

В статье обсуждаются результаты исследования группы «асимптомных» пациентов с выраженной степенью стенозирующего процесса в брахиоцефальных артериях (на модели каротидного атеросклероза) с акцентом на определение биохимических маркеров, отражающих различные звенья атерогенеза. Предлагается и обосновывается выделение группы проатерогенных и атеропротективных биомаркеров. Описываются корреляции между биомаркерами, носящие потенциально этиопатогенетический характер, что обуславливает необходимость дальнейшей валидации указанных патологических изменений на более широких группах пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз брахиоцефальных артерий, «асимптомные» стенозы, биомаркеры, эндотелиальная дисфункция, гемореология и гемостаз.

Атеросклероз — сложная, многокомпонентная патология, системный характер которой обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической картины заболевания. Социальная значимость инвалидирующих осложнений этого состояния (в т.ч. ишемического инсульта и инфаркта миокарда) определяет необходимость поиска путей раннего выявления пациентов группы высокого риска по развитию острых сосудистых событий. Наиболее выигрышным представляется определение показателей, характеризующих течение атеросклеротического процесса, так называемых «биомаркеров».

Однако прежде чем говорить о биомаркерах атеросклеротического процесса, стоит несколько подробнее остановиться на определении этого столь широко распространенного в последнее десятилетие медицинского термина. Согласно отчету Рабочей группы по биомаркерам (Biomarkers Definitions Working Group), «биологический маркер (биомаркер) — объективно измеряемый показатель, являющийся индикатором нормального биологического процесса, патологической реакции или фармакологического ответа на терапевтическое воздействие» [11]. Впервые о биомаркерах заговорили в начале 1980-х гг., когда это понятие появилось в статье J. Raone et al. [30] и с тех пор стало все более активно использоваться для обозначения практически любых характеристик, касающихся развития, течения и прогноза заболевания пациента. J.K. Aronson в 2005 г. предложил классификацию биомаркеров с разделением на экзогенные (“extrinsic”) и эндогенные (“intrinsic”), причем к первым он отнес, в частности, курение, а вторые подразделил на физикальные (напр., офтальмологический симптом «заходящего солнца» как маркер патологии щитовидной железы)

и лабораторные (напр., гемостазиологические, генетические и т.д.) [8]. Для применения в рутинной клинической практике биомаркер должен обладать определенными свойствами — это воспроизводимость результатов, «сильная» взаимосвязь с ожидаемым исходом (или клинической «конечной точкой»), специфичность, хронологическая связь с патологическим процессом, этиологичность и/или этиопатогенетичность, относительная простота в использовании [19].

В применении к атеросклеротическому поражению брахиоцефальных артерий (магистральных артерий головы) «идеальным» представляется биомаркер, позволяющий с высокой степенью чувствительности и специфичности: а) определить вероятность развития этого процесса у конкретного пациента и б) оценить риск дестабилизации атеросклеротической бляшки и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) вследствие атеротромботической окклюзии сосуда или артерио-артериальной эмболии. В предшествующие два десятилетия были предложены различные маркерные молекулы, отражающие то или иное звено атерогенеза — нарушение липидного обмена (адипонектин), патологию гемореологии и гемостаза (ингибитор активатора плазминогена — 1 [PAI-1], тканевой активатор плазминогена [t-PA]), эндотелиальную дисфункцию (система оксида азота [NO], асимметричный диметиларгинин [ADMA]), воспалительную реакцию (липопротеид-ассоциированная фосфолипаза A₂, [Lp-PLA₂], неоптерин, фактор некроза опухоли альфа [TNF- α]).

Целью настоящего исследования стало определение биомаркерного потенциала линейки вышеупомянутых маркеров при асимптомной доклинической стадии атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА).

Материалы и методы

Учитывая доминирующее место атеросклеротического поражения сонных артерий в генезе острых цереброваскулярных нарушений [2], для исследования нами была отобрана когорта изначально «асимптомных» пациентов с каротидным атеросклерозом – как модели атеросклероза БЦА в целом. Согласно общепринятым на сегодня характеристикам, «асимптомным» считается пациент, у которого в анамнезе в предшествующие 6 мес не отмечалось стойких или преходящих очаговых эпизодов церебральной и/или ретикулярной ишемии в бассейне ипсилатеральной сонной артерии, с определенным при ультразвуковом исследовании стенозированием просвета внутренней сонной артерии (ВСА) на 50% и более [14].

В группу исследования вошло 117 пациентов (средний возраст обследованных составил $65,7 \pm 9,3$ лет; несколько преобладали мужчины – 59%). Наряду с общеклиническим и детальным неврологическим осмотром данной группы больных проводилось дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий (для верификации степени стеноза и оценки экоструктуры атеросклеротической бляшки), МРТ головного мозга (с целью исключения пациентов с «немыми» очагами ишемии), взятие образцов крови как для рутинных клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, так и для определения плазменной концентрации и активности исследуемых биомаркеров.

Группу контроля составили 105 пациентов, обратившихся в клинические отделения Научного центра неврологии, у которых при проведении дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи не было выявлено признаков атеросклероза в системе внутренних сонных и позвоночных артерий. Средний возраст указанной когорты пациентов составил $53,4 \pm 11,6$ лет; несколько преобладали женщины (61%). Одним из критериев включения в исследование стало подписание участником информированного согласия (включая согласие на необходимые медицинские манипуляции) после ознакомления с информационным листком пациента.

Исследование линейки биомаркеров проводилось с использованием микропланшетного ридера Victor², Perkin-Elmer (США). При всех исследованиях использовались калибраторы фирм-производителей реагентов. Контроль исполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Статистическая обработка материала исследования проводилась с использованием компьютерной программы Statistica (v. 10). Основными в настоящей работе стали непараметрические методы анализа массива данных, включавшие определение коэффициента корреляции Спирмена, критерия Манна-Уитни, сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Wilcoxon matched pairs test и Фридмана); описательная статистика.

Результаты

Наиболее распространенными жалобами обследованных пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА были головная боль и/или реж шум в ушах, а также неустойчивость

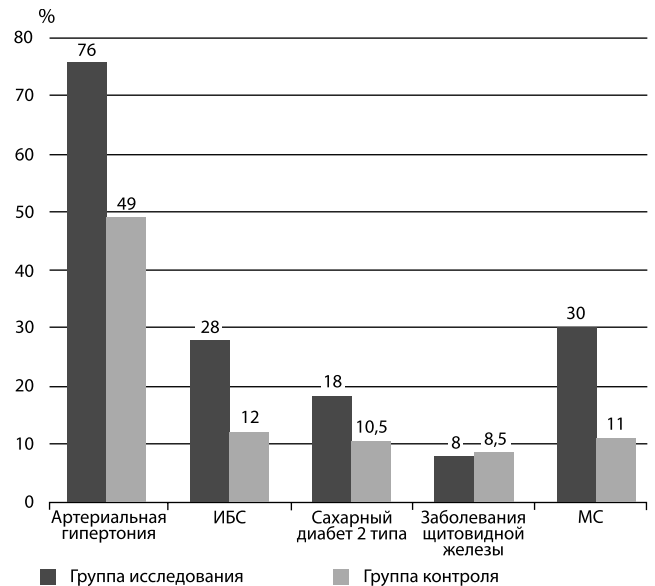


рис. 1: Частота заболеваний у обследованных.

настроения и памяти. В группе контроля подавляющее большинство пациентов (87%) предъявляло жалобы на головную боль. Частыми коморбидными заболеваниями в группе исследования были артериальная гипертензия (76%), ишемическая болезнь сердца (28%), сахарный диабет 2-го типа (18%). В группе контроля эти показатели составили 49%, 12% и 10,5% соответственно. Метаболический синдром (МС) по критериям ВНОК (2009) был диагностирован у 30% пациентов в группе исследования и у 11% – в группе контроля (рис. 1). Злоупотребление курением встречалось в обеих группах примерно с одинаковой частотой (34%).

Поражение каждой из ВСА наблюдалось примерно в равном проценте случаев (48% – для левой, 52% – для правой ВСА). Стенозы умеренной степени (50–69%) наблюдались в 67,6% случаев, высокой степени (70–99%) – в 30,6%. Двусторонние стенозы ВСА (>50%) встречались у 21% больных.

Наличие МС чаще сопровождалось развитием стенозов высокой градации (70–99%). В группе пациентов без МС подавляющее большинство стенозов (80,9%) соответствовали умеренной степени (50–69%), в то время как в группе пациентов с МС такая степень сужения ВСА выявлялась лишь у 61,9% больных.

Исходя из основной цели исследования, проведен анализ плазменных концентраций обозначенных биомаркеров у пациентов групп исследования (основной) и контроля.

При анализе исследуемых биомаркеров выявилось преимущественное повышение плазменных концентраций одних и снижение других в основной группе по сравнению с контрольной. В группе исследования отмечалось повышение среднего уровня PAI-1 по сравнению с контрольной группой (5,1 [2,5; 6,15] и 2,87 [2,48; 3,92] Ед/мл соответственно, $p=0,002$). Также выявлено усиление активности Lp-PLA₂ (284 [215; 341] нг/мл) и TNF- α (41,7 [30,4; 57,4] пг/мл) при сравнении с группой пациентов без атеросклероза (210 [197; 243] нг/мл и 17,5 [14; 23] пг/мл соответственно, $p<0,01$).

таблица 1: Биомаркеры церебрального атеросклероза.

Показатель	Группа исследования	Группа контроля	Значение p
t-PA (нг/мл)	1,95 [1,67; 2,74]	2,45 [2,0; 3,16]	0,006
PAI-1 (Ед/мл)	5,1 [2,5; 6,15]	2,87 [2,48; 3,92]	0,002
ADMA (мкмоль/л)	0,36 [0,19; 0,51]	0,37 [0,24; 0,48]	0,76
Нитрат (мкмоль/л)	58,4 [32; 64]	45,0 [28,5; 55]	0,0039
Нитрит (мкмоль/л)	43,3 [22; 49]	19,2 [11; 23,3]	0,000003
NO (мкмоль/л)	15,0 [8; 21]	25,8 [14,5; 29,5]	0,0004
Адипонектин (мкг/мл)	9,46 [4,7; 14,0]	15,73 [8,6; 19,7]	0,0002
Lp-PLA2 (нг/мл)	284 [215;341]	210 [197;243]	0,006
Неоптерин, нг/мл	7,7 [4,9;14]	6 [3,5; 9]	0,47
TNF-α, пг/мл	41,7 [30,4;57,4]	17,5 [14; 23]	<0,0001

В контрольной группе, напротив, отмечено почти двукратное повышение средних уровней плазменной концентрации адипонектина (15,73 [8,6; 19,7] мкг/мл) в отличие от группы исследования (9,46 [4,7; 14,0] мкг/мл, $p=0,0002$). Существенными оказались и различия в уровнях NO и его метаболитов – нитратов и нитритов. Так, средняя концентрация NO в группе контроля почти в полтора раза превышала таковую в группе исследования (25,8 [14,5; 29,5] и 15,0 [8; 21] мкмоль/л, $p=0,0004$), что сопровождалось противоположными изменениями в концентрациях NO_3 и NO_2 – они были значимо выше в группе исследования (58,4 [32; 64] и 43,3 [22; 49] vs 45,0 [28,5; 55] и 19,2 [11; 23,3] в группе контроля соответственно, $p<0,004$).

Достоверных различий в средних значениях ADMA между группами получено не было ($p=0,76$). Несмотря на это, при рассмотрении отдельных подгрупп пациентов, у которых плазменная концентрация ADMA превышала 0,50 мкмоль/л, было отмечено, что такие уровни ADMA чаще встречались в группе исследования по сравнению с группой контроля (30,6% vs 25,0% соответственно). Также, наличие MC оказалось фактором, влияющим на концентрацию данного метаболита: более высокие уровни ADMA ($>0,5$ мкмоль/л) отмечались в группе пациентов с MC, по сравнению с пациентами, у которых данная патология отсутствовала (36,4% vs 25,9% соответственно). Данные различия касались только группы исследования.

Отмечены и некоторые связанные с полом особенности. Так, концентрация адипонектина преимущественно повышена у женщин ($p=0,000015$), причем такое соотношение между пациентами обоих полов сохраняется и при рассмотрении отдельно основной ($p=0,0016$) и контрольной ($p=0,008$) групп.

В настоящем исследовании выявлены и некоторые этиопатогенетические корреляции: так, у пациентов в группе исследования снижение NO достоверно взаимосвязано с повышением содержания эндогенного ингибитора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) ($R=-0,37$) (рис. 2).

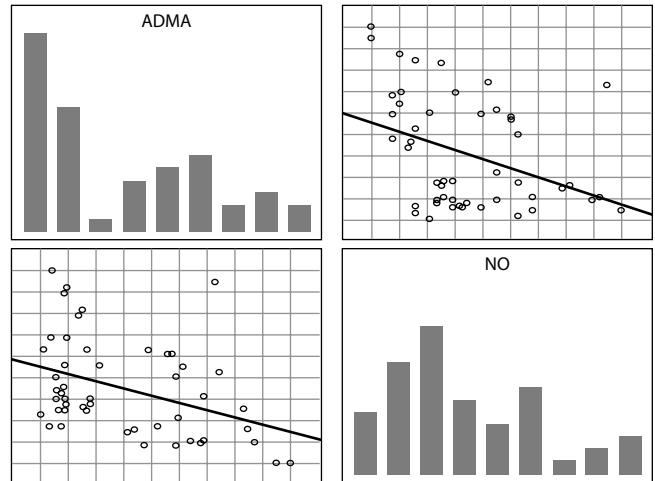


рис. 2: Корреляция уровней ADMA и NO у больных с «асимптомными» стенозами ВСА.

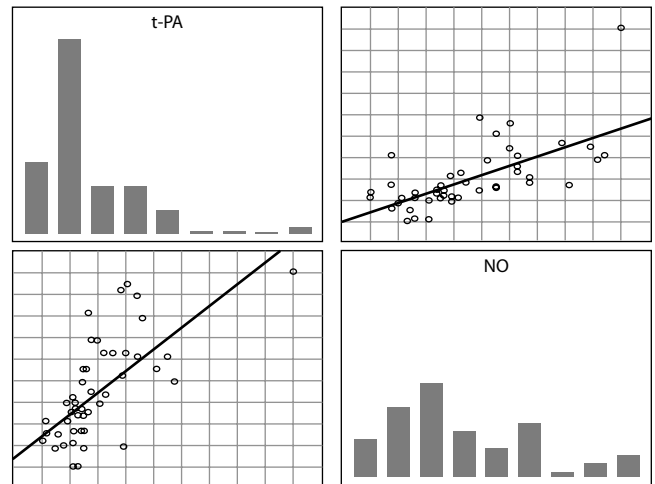


рис. 3: Корреляция уровней t-PA и NO больных с «асимптомными» стенозами ВСА.

В группе исследования также выявлены однонаправленные изменения уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) и NO, корреляция между которыми является статистически достоверной, причем высокой степени ($R=0,71$) (рис. 3). В группе контроля данные показатели не коррелируют друг с другом.

В группе контроля выявлена достоверная корреляция между концентрацией адипонектина и уровнем t-PA ($R=0,59$, $p<0,05$), что может отражать единообразную активность различных компонент антиатерогенной системы организма. Отсутствие такой корреляции ($R=-0,08$, $p<0,05$) в группе пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий говорит о серьезном дисбалансе этих структур.

Обсуждение

Разнообразие патофизиохимических процессов, сопровождающих атеросклеротическое поражение сосудов, позволяет определить некоторые вехи его развития и, возможно, таргетно воздействовать на них.

Приведенные выше результаты наглядно демонстрируют, что у пациентов с атеросклерозом ВСА отмечаются

разнонаправленные изменения в содержании изучаемых биомаркеров. Учитывая этиопатогенетические аспекты формирования атеросклеротической бляшки, представляется возможным выделение двух групп факторов – проатерогенных и атеропротективных. Говоря о последних, нужно в первую очередь обратить внимание на показатели эндотелиальной функции. Оксид азота, образующийся в эндотелии при участии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), представляет собой мощный сосудорасширяющий агент, имеющий огромное значение в возникновении такого феномена как поток-зависимая вазодилатация. Помимо этого, NO уменьшает агрегацию тромбоцитов, замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также препятствует окислению холестерина липопротеидов низкой плотности [22]. Антитромботическое влияние NO может также быть связано с отрицательным воздействием на экспрессию ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1) – протромботического белка [13]. Снижение активности NO, наблюдаемое нами у пациентов с атеросклерозом, свидетельствует об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки. Это подтверждается и компенсаторным увеличением содержания метаболитов NO – нитрата и нитрита, что можно рассматривать как адаптивный механизм в условиях нарастающей дисфункции эндотелия.

Одной из возможных причин гипофункции системы NO является гиперпродукция ADMA – эндогенного ингибитора оксида азота. В разное время исследователями было продемонстрировано сочетание высоких концентраций ADMA с другими факторами риска прогрессирования атеросклероза: гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией [12], сахарным диабетом [5], инсулинорезистентностью, гипергомоцистеинемией [23]. В настоящем исследовании продемонстрирована обратная зависимость уровней ADMA и NO, причем только у пациентов с атеросклерозом БЦА. Данное наблюдение может отражать патогенетическую роль ADMA в запуске и дальнейшем развитии атерогенного каскада реакций, приводящих к эндотелиальной дисфункции (посредством снижения плазменных уровней NO) и формированию атеросклеротической бляшки.

t-PA – один из важных элементов антитромбогенной активности эндотелия, обеспечивающий превращение неактивного плазминогена в плазмин – ударный фермент фибринолитической системы, что позволяет рассматривать его в ряду атеропротективных веществ. Снижение NO сопровождается уменьшением его плазменной концентрации. Наличие такой сильной положительной взаимосвязи у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА свидетельствует, скорее всего, о формировании протромботического состояния крови, которое протекает одновременно со снижением функции фибринолитической системы. Важность указанных нарушений подчеркивается тем, что именно изменения гемореологических и гемостатических показателей играют ведущую и в ряде случаев решающую роль в развитии ишемических НМК [1].

Характеризуя фибринолитическое звено гемостаза, стоит отметить и поведение PAI-1 – фермента, ингибирующего фибринолиз. Обнаружены разнонаправленные изменения в содержании t-PA и PAI-1 как патофизиологических антагонистов у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА. Известно, что описываемые молекулы играют серьезную

роль в атерогенезе. Одним из главных событий, лежащих в основе атеросклероза, является ингибирование фибринолиза в связи с увеличением концентрации и активности PAI-1, являющегося, по своей сути, индикатором неэффективного фибринолиза [21]. Указанные нарушения ведут к образованию тромба [29] и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кроме того, повышение концентрации PAI-1 в плазме крови часто сочетается с гипергликемией и отмечено при многих состояниях, включая метаболический синдром [6], сахарный диабет и ожирение. Учитывая вышеуказанное, PAI-1 – это провоспалительная, прокоагулянтная и профибротическая молекула [32]. Соотношение PAI и t-PA является индикатором состояния системы фибринолиза у пациента и, таким образом, риска тромбоза и ишемических НМК.

Интересным представляется факт отсутствия в наших наблюдениях связи выявленных изменений с возрастом пациентов, что может свидетельствовать о принципиально иных, отличных от возрастзависимых процессов старения, патогенетических аспектах развития сосудистого поражения. Следует сказать, что усиление гемостатической активации наряду с нарастанием степени эндотелиальной дисфункции у пациентов с «асимптомными» формами атеросклероза БЦА – одни из центральных патофизиологических звеньев реализации острых цереброваскулярных эпизодов вне зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта [3].

Адипонектин был выбран в качестве маркерной молекулы (адипокин) в настоящем исследовании, поскольку в многочисленных работах показана его атеропротективная роль в отношении развития атеросклероза и глобальных сосудистых осложнений. Он ингибирует разнообразные механизмы, лежащие в основе атерогенеза: экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [26; 28], пролиферацию гладкомышечных клеток [7], *in vitro* образование пенистых клеток [27]. В физиологических концентрациях адипонектин препятствует адгезии моноцитов к эндотелию, превращению макрофагов в пенистые клетки и секреции последними фактора некроза опухоли [24]. Атеропротективные свойства адипонектина были показаны на животных моделях [25], а гипoadипонектинемия выявлялась у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца [15; 18]. Отмечена и тесная связь указанного гормона жировой ткани и с нарушениями углеводного обмена, в частности, входящих в структуру МС. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА концентрация адипонектина значимо и существенно (почти в два раза) ниже нормы ($p=0,0002$). Это наблюдение подчеркивает потенциально одну из ведущих ролей адипонектина (снижения его уровня в крови) в инициации и прогрессировании проатерогенных изменений, что согласуется с результатами других авторов [16; 33].

Lp-PLA₂ – это биологическая молекула, синтезируемая макрофагами в атеросклеротической бляшке (особенно интенсивно – в бляшках сонных артерий), а затем через повреждения в покрышке атеромы проникающая в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами липопротеидов низкой плотности [4]. Отмечено преимущественное накопление Lp-PLA₂ в «уязвимых» и нестабильных атеросклеротических бляшках [31]. У пациентов с атеросклерозом в ВСА, было установлено достоверное повышение содержания Lp-PLA₂ ($p<0,0006$). Ранее проведенные исследования

таблица 2: Проатерогенные и атеропротективные биомаркеры.

	Проатерогенные	Атеропротективные
Гемореология и гемостаз	PAI-1	t-PA
Эндотелиальная дисфункция	ADMA	NO
Воспаление	Lp-PLA ₂ TNF- α	
Адипокины		Адипонектин

по оценке прогностического значения Lp-PLA₂ показали, что масса и активность Lp-PLA₂ являются предиктором развития инсульта вне зависимости от предшествующего цереброваскулярного анамнеза [9].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) — один из основных медиаторов воспаления в организме, обладающий многофакторным и неоднозначным влиянием на сосудистую патологию [17]. Помимо усиления прокоагулянтного потенциала [20], TNF- α вызывает гиперэкспрессию провоспалительных, проатерогенных и протромботических генов [10]. В настоящем исследовании было выявлено достоверное повышение уровня TNF- α в основной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$), что может свидетельствовать о текущих деструктивных процессах при прогрессировании атеросклероза.

Таким образом, с определенной долей условности можно разделить исследованные нами биомаркеры на проатерогенные и атеропротективные (табл. 2).

Список литературы

1. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. Клиническая медицина 2007; 85 (1): 40–43.
2. Суслина З.А., Танашиян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз 2009; 2: 60–67.
3. Танашиян М.М. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2007; 1 (2): 29–33.
4. Танашиян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2013; 7 (4): 4–9.
5. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001; 88: 1201–1203.
6. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Oct; 26 (10): 2200–2207.
7. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocytederived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation. 2002; 105: 2893–2898.
8. Aronson J.K. Biomarkers and surrogate endpoints. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59: 5; 491–494.
9. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for

Заключение

Широкое внедрение в клиническую практику методов ангио- и нейровизуализации дало импульс превентивной ангионеврологии. Вместе с этим менее инвазивное и в большей мере доступное исследование биомаркерного профиля пациентов с каротидным атеросклерозом — одно из перспективных направлений в этой области, позволяющее оценить индивидуальные факторы риска прогрессирования сосудистой патологии головного мозга. Необходимо отдельно выделить роль исследования именно ряда (а не отдельных) биомаркеров — как проатерогенных, так и атеропротективных, поскольку, как видно из результатов представленного исследования, именно дисбаланс в рассмотренных системах является причиной инициации, а затем развития атеросклеротического поражения БЦА. Соотношение и превалирование протромбогенных биомаркеров с большой долей вероятности позволяет прогнозировать дальнейшее течение атеросклеротического процесса с возможной реализацией острых сосудисто-мозговых катастроф.

Стоит упомянуть об ограничениях настоящей работы. Высокий процент коморбидности (практически неизбежный при наборе такой «возрастной» категории больных), а также небольшой объем выборки могли привести к искажениям при статистической обработке данных. Несомненно, однако, что дальнейшее исследование и валидация на более значительных категориях пациентов описанной линейки биомаркеров, а также ее разумное с практической точки зрения рассмотрение вполне обоснованно.

- incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arch Intern Med. 2005; 165: 2479–2484.
10. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K. et al. Influence of TNF- α and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. Biochem Biophys Res Commun 2009; 385: 314–318.
11. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89–95.
12. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–1847.
13. Bouch J.L., Hansen H., Feener E.P. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1771–1779.
14. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273: 1421–1428.
15. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 1595–1599.
16. Iglsteder B., Mackevics V., Stadlmayer A. et al. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. Stroke. 2005 Dec; 36 (12): 2577–2582.
17. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. Pharmacology &

Therapeutics 127; 2010; 295–314.

18. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85–89.

19. Legator MS, Morris DL. What did Sir Bradford Hill really say? *Arch Environ Health* 2003; 58: 718–720.

20. Levi, M., Keller, T. T., van, G. E., & Ten, C. H. (2003). Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 60, 26–39.

21. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Transatlantic Network on Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1; 54 (23): 2129–2138.

22. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001; 88: 756–762.

23. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.

24. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000; 32: 47–50.

25. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002; 106: 2767–2770.

26. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999; 100: 2473–2476.

27. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocytederived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103: 1057–1063.

28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000; 102: 1296–1301.

29. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Aug; 21 (8): 1378–1382.

30. Paone J.F., Waalkes T.P., Baker R.R., Shaper J.H. Serum UDP-galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1980; 15: 59–66.

31. Searle J., Danne O., Müller C., Mockel M. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Jun; 59 (3): 203–223.

32. Vaughan D.E. “PAI-1 and atherothrombosis,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3 (8): 1879–1883.

33. Yoon J.-H., Kim S.-K., Choi H.-J. et al. Adiponectin Provides Additional Information to Conventional Cardiovascular Risk Factors for Assessing the Risk of Atherosclerosis in Both Genders. 2013. *PLoS ONE* 8 (10): e75535. doi:10.1371/journal.pone.0075535.

Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk

M.M. Tanashyan, A.A. Raskurazhev, A.A. Shabalina, O.V. Lagoda, E.V. Gnedovskaya

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: atherosclerosis of brachiocephalic arteries, asymptomatic stenoses, biomarkers, endothelial dysfunction, hemorheology and hemostasis.

The article discusses the results of a study of asymptomatic patients with a severe stenosing process in the brachiocephalic arteries (in a model of carotid atherosclerosis), with emphasis on determination of biochemical markers associated with various stages of atherogenesis. The definition of a group of pro-

atherogenic and atheroprotective biomarkers is suggested and substantiated. Correlations among biomarkers are described. The correlations have potential etiopathogenetic nature, which necessitates further validation of these pathological changes in wider groups of patients.

Контактный адрес: Раскуражев Антон Алексеевич – асп. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: rasckey@live.com;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – рук. лаб. гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН;

Лагода О.В. – старш. науч. сотр. 1-го неврол. отдел. ФГБНУ НЦН;

Гнедовская Е. В. – ученый секретарь ФГБНУ НЦН.

Продленный доплеровский мониторинг мозгового кровотока при разных подтипах ишемического инсульта

А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Изучена динамика мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта с учетом его патогенетической классификации. Анализ ультразвуковых параметров показал, что особое внимание должно быть отведено не качественным, а количественным параметрам кровотока. Динамика мозгового кровотока при разной этиологии церебрального инсульта проявляется специфическими изменениями линейных скоростей, что относит подтип инсульта к факторам, определяющим необходимость продленного мониторинга. Клинико-инструментальная оценка развития расстройств гемодинамики в период восстановления кровотока после инсульта, выполненная нами с помощью УЗДГ, показала, что в зависимости от этиологии ишемического инсульта восстановление показателей, характеризующих внутримозговую гемодинамику, до нормальных значений происходит неодинаково и имеет свои особенности, которые при своевременном обнаружении могут повлиять на коррекцию стратегии и тактики лечения. На основании полученных данных предложен дифференцированный алгоритм продленного доплеровского мониторинга мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт, острый период ишемического инсульта, патогенетические подтипы инсульта, ультразвуковой мониторинг, ультразвуковая доплерография.

Введение

Актуальность цереброваскулярной патологии определяется не только уровнем смертности и инвалидизации населения, но и экономической составляющей этапов профилактики, лечения и реабилитации. Диагностические и терапевтические методы трудоемки, затратны по времени и не окупаемы. Для диагностики инсульта используется большое количество исследований с целью определения основной причины ишемического процесса и механизмов его развития. Ввиду специфичности подвидов ишемического повреждения мозгового вещества, данные по их информативности, особенно в динамике заболевания, крайне противоречивы. Необходимость создания дифференцированного протокола исследования применительно к этиопатогенетической составляющей острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) несомненна.

Целесообразность выполнения дискретного мониторинга определяется несколькими причинами, наиболее важными из которых являются:

- реперфузионное повреждение после восстановления кровотока, ведущее к геморрагическому пропитыванию; причем повреждение тем сильнее, чем больше продолжительность ишемии [22];
- гиперфузионный синдром: известно, что низкие скорости кровотока в магистральных артериях головного мозга коррелируют с ухудшением неврологического дефицита к исходу острого периода инсульта [21];
- церебральный вазоспазм, являющийся основной причиной отсроченной заболеваемости и смертности; по данным

А. Arslantas и соавт. [18], его чаще можно зафиксировать на 3 сут, а продолжительность его составляет около 3 нед;

– повторный инсульт; стоит отметить, что 23% инсультов являются повторными, а 45,5% из них имеют подтип, отличный от первичного [23].

Таким образом, прогнозирование поведения мозгового кровотока у конкретного пациента может явиться важной задачей диагностики и профилактики повторного церебрального сосудистого эпизода. Вместе с тем в исследованиях, посвященных пациентам с ишемическим инсультом, в основном обращается внимание на асимметрию мозгового кровотока. При этом в своем большинстве дифференциация пациентов ограничивается наличием или отсутствием полушарного ишемического инсульта без учета патогенетического механизма его развития, а временные параметры диагностики обычно ограничиваются первыми двумя неделями от его дебюта. Среди ультразвуковых параметров наиболее часто используются средняя линейная скорость кровотока и индекс пульсативности, другие же параметры чаще всего вовсе не учитываются. Для оценки динамики кровотока в большинстве случаев используются данные локации внутренней сонной и средней мозговой артерий, а продленный мониторинг проводится лишь в первые 1–2 нед от дебюта с контрольной оценкой линейных скоростей кровотока через 3 или 6 мес. Работ же, представляющих результаты комплексного обследования сосудов головы и шеи с учетом всех ультразвуковых параметров и сосудов, нами найдено не было. Единственно доступный протокол продолжительного транскраниального доплеровского мониторинга при различной патологии нервной системы был опубликован в 2000 г. А. Alexandrov и М. Joseph. Однако и он не позволяет оценить необходи-

мость выполнения продленного доплеровского мониторинга при различных подтипах ишемического инсульта [3, 4, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 24, 25, 27].

Изучение особенностей изменения мозгового кровотока в остром периоде инсульта (до 30 сут) с учетом гетерогенности его природы с выработкой на этой основе диагностического протокола применения ультразвуковой доплерографии и составило основную **цель нашей работы**.

Материалы и методы

На первом этапе работы были проанализированы доступные источники литературы, упоминающие референтные значения качественных и количественных ультразвуковых параметров мозгового кровотока, результатом чего явилась единая нормативная база показателей у лиц различных возрастных групп [2]. С целью повышения чувствительности выбранного метода исследования, на основании сопоставления доплеровских данных с исходом заболевания, нами были пересмотрены оценочные критерии для определения над- и подпороговых («суб-/критических») отклонений ультразвуковых параметров [8].

На втором этапе динамической доплеровской оценке подверглись 54 пациента с клинической картиной и МР-признаками ишемического инсульта в первые 24 час от дебюта. Возраст пациентов варьировал от 26 до 84 лет. Преобладали больные в возрастной группе старше 60 лет (средний возраст $68 \pm 5,62$ лет). Пациенты трудоспособного возраста (моложе 60 лет) составили 38,9% (21 чел.). Значительное преобладание мужчин ($n=48$, 88,9%) было обусловлено особенностью контингента поступающих на стационарное лечение в ВМедА больных.

УЗДГ сосудов головы и шеи проводили при поступлении (I точка исследования), на 7-е (II точка), 14-е (III точка), 21-е (IV точка) и 30-е сутки (V точка). Для протокольной ультразвуковой доплерографии применяли аппарат «СПЕКТРА» фирмы «Афалина» (Санкт-Петербург, Россия). Исследовали экстракраниальные (сонные артерии – датчик 4 МГц; ПА в сегменте V3 – 2 МГц) и интракраниальные (датчик 2 МГц) артерии с регистрацией основных качественных и количественных доплерографических показателей. Всего пациентам, вошедшим в анализируемую группу, выполнено 254 УЗДГ-исследования.

Обработку полученных результатов с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики, определением статистической значимости достоверности различий сравниваемых величин проводили с помощью программ Statistica версии 6.0 и SPSS Statistics 19.

Изначально, в соответствии с анамнестическими, клиническими и инструментальными данными, на основании критериев классификации ОНМК по ишемическому типу все пациенты были распределены по различным группам (табл. 1). В дальнейшем по критериям распределения проанализирована динамика мозгового кровотока в каждой группе.

Анализ групп, дифференцированных по возрасту, бассейну ОНМК, тяжести инсульта на основании шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [19] при поступлении, степени нарушения дееспособности по модифицируемой шкале

таблица 1: Характеристика обследованных больных.

Показатель	Критерий	Число больных	%
Возраст	Моложе 60	21	38,9
	Старше 60	33	61,1
Бассейн ОНМК	СМА	43	79,6
	ОНМК в левой СМА / ОНМК в правой СМА	25	46,3
		18	33,3
	ОНМК в СМА / Интактный бассейн	43	79,6
		43	79,6
ВББ	11	20,4	
Тяжесть неврологического дефицита на основании NIHSS	0–4 балла (легкий)	11	20,4
	5–15 баллов (средней степени)	23	42,6
	16–20 баллов (среднетяжелый)	11	20,4
	≥21 балла (тяжелый)	9	16,6
Степень независимости от окружающих по модифицированной шкале Rankin (mRS)	0–2 балла	17	31,5
	3–4 балла	11	20,4
	5 баллов	26	48,1
Подтип ишемического инсульта	Атеротромботический	6	11,1
	Кардиоэмболический	15	27,8
	Лакунарный	11	20,4
	Гемодинамический	6	11,1
	Гемореологический	16	29,6
Всего		54	100

Rankin (mRS) выявил лишь некоторые закономерности, представленные нами ранее [5, 6, 8]:

– при невозможности установить подтип для определения необходимости продленного мониторинга МК следует ориентироваться не на бассейн инсульта (в СМА) и возраст, а на выраженность неврологического дефицита (по NIHSS) в дебюте заболевания;

– в случае ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) мониторинг следует проводить, обращая внимание преимущественно на смежные с основной артерией сосуды (ПА, ЗМА);

– обязательному продленному мониторингу должны подвергаться пациенты с неврологическим дефицитом более 15 баллов по NIHSS. Пациенты с минимальным неврологическим дефицитом (менее 5 баллов) не нуждаются в мониторинге перфузии головного мозга в остром периоде инсульта;

– анализ линейного мозгового кровотока (МК) пациентов, распределенных по mRS, выявил похожие тенденции, что и при распределении по выраженности неврологического дефицита, но менее детализированные в силу меньшей унифицированности шкалы.

Полученные ранее результаты потребовали более дифференцированного подхода к пациентам в остром периоде

ишемического инсульта. Согласно отечественной классификации [1, 10, 13] все больные были распределены по следующим этиопатогенетическим подтипам:

1 группа – атеротромботический («А»), 2 группа – кардиоэмболический («К»), 3 группа – лакунарный («Л»), 4 группа – гемореологический («ГР»), 5 группа – гемодинамический («Г»).

Результаты и обсуждение

При анализе динамики мозгового кровотока по сосудам головы и шеи в остром периоде ишемического инсульта в каждой группе выявлено снижение определенных количественных параметров кровотока к исходу острого периода. И если на исходе первой недели отмечалось «субкритическое» снижение некоторых скоростей у пациентов атеротромботического, гемодинамического и лакунарного подтипов, то, начиная со второй недели инсульта, патологические изменения динамики МК отмечались во всех подгруппах. Наибольшее число скомпрометированных параметров отмечалось в IV точке (3-я нед от дебюта) исследования.

Так как параметров, имевших «субкритические» и «критические» отклонения, было слишком много, нами выполнен корреляционный анализ их связи с тяжестью инсульта по NIHSS. В результате этого были выявлены целевые параметры МК, на основе которых мы выстроили протокол продленного мониторинга в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности (окончательный протокол). Необходимо отметить, что некоторые параметры имели статистически значимую связь (* на рис. 2–5) с баллами по NIHSS непосредственно в точке исследования, а также с уровнем неврологического дефицита через неделю в следующей точке исследования (прогноз – ** на рис. 2–5).

Для наглядности на рис. 1 и в табл. 2 представлена динамика неврологического статуса по NIHSS в остром периоде ишемического инсульта.

Стоит отметить, что корреляция параметров, имевших отклонения от референтных значений в течение динамического наблюдения, была статистически значимой в основном в тех точках исследования, неврологический дефицит в которых характеризовался ухудшением (увеличение баллов по NIHSS). Как и ожидалось, статистически значимой корреляции параметров с неврологическим статусом у пациентов с лакунарным подтипом выявлено не было.

В наших наблюдениях линейные скорости кровотока (ЛСК), не достигая уровня нормы в первых точках исследования, постепенно дошли до понятия ауторегуляторной компоненты, войдя в рамки референтных значений к концу исследуемого периода, что свидетельствовало о восстановлении ауторегуляции.

При атеротромботическом подтипе на фоне сохраняющегося отека, диастолическая скорость восстанавливалась медленнее, чем систолическая. Характерной чертой кровотока в магистральных артериях явилось крайне долгое нахождение на низком уровне ЛСК в сосудах шеи крупного диаметра (ОСА, ВСА). В то же время, при гипоперфузии достаточно быстро реагировали интракраниальные сосуды, имеющие ресурс к компенсированию (за счет мышечного слоя), и располагающиеся обычно за пределами поврежде-

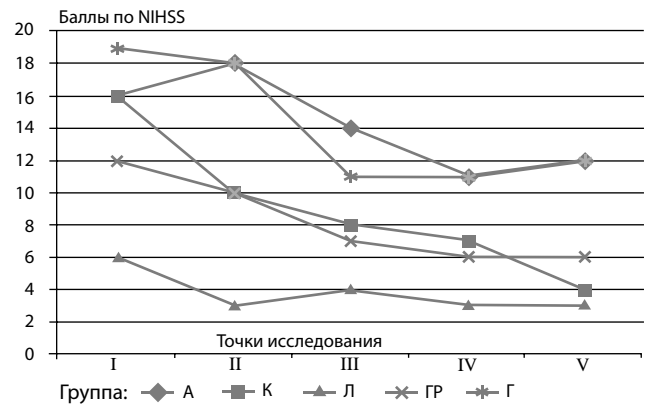


рис. 1: Динамика неврологического статуса (по NIHSS) в остром периоде ишемического инсульта при распределении по этиопатогенетическим подтипам.

таблица 2: Динамика неврологического статуса (по NIHSS) в остром периоде ИИ при распределении по этиопатогенетическим подтипам.

Сут	А	К	Л	ГР	Г
1	16±7,3	16±4,9	6±1,7	12±5,9	19±5,5
7	18±7,8	10±5,3	3±2,1	10±6,3	18±7,0
14	14±8,3	8±5,7	4±1,9	7±5,1	11±7,1
21	11±8,3	7±5,5	3±4,7	6±5,4	11±5,8
28	12±6,7	4±5,2	3±0,5	6±4,3	12±1,5

нного сосудистого русла. Следовательно, ЛСК (систолическая, диастолическая, средняя) должна быть объектом мониторинга. Следует учитывать, что систолическая скорость уже ко второй неделе от дебюта инсульта должна находиться в пределах нормы. В противном случае необходимо искать причину отклонений (неадекватная терапия, усугубление ишемии и т.д.).

Корреляционный анализ между выявленными отклонениями параметров МК и неврологическим дефицитом у пациентов, отнесенных к атеротромботическому подтипу, позволил говорить о необходимости мониторинга у них ОСА (V_{sist}: *p=0,041, **p=0,032, V_{dias}: *p=0,046), ОА (V_{sist}: *p=0,003, V_{dias}: p=0,016, MenV: *p=0,09) в начале и ВСА (V_{dias}: *p=0,008) в конце острого периода, а также СМА (V_{sist}: **p=0,046) на 14 сут от дебюта инсульта. На рис. 2 представлен пример динамики диастолической скорости по внутренним сонным артериям (ВСА).

При общем анализе статистически значимых изменений в динамике кровотока у пациентов группы кардиоэмболического подтипа получено не было. В исследуемой группе оказались больные с полной нормализацией показателей (локализация стеноза преимущественно в М3-сегменте СМА), а также больные со стабильно плохими скоростными показателями, которые преимущественно относились к группе пациентов с тромбозом М1 сегмента СМА.

Тем не менее отмечено, что при кардиоэмболическом подтипе характерна лабильность параметров кровотока, попадающая в диапазон нормативов лишь к 21-му сут от дебюта заболевания. Лишь в этой точке исследования у пациентов была выявлена статистически значимая корреляционная связь между параметрами ОСА (MenV: *p=0,046) (рис. 3)

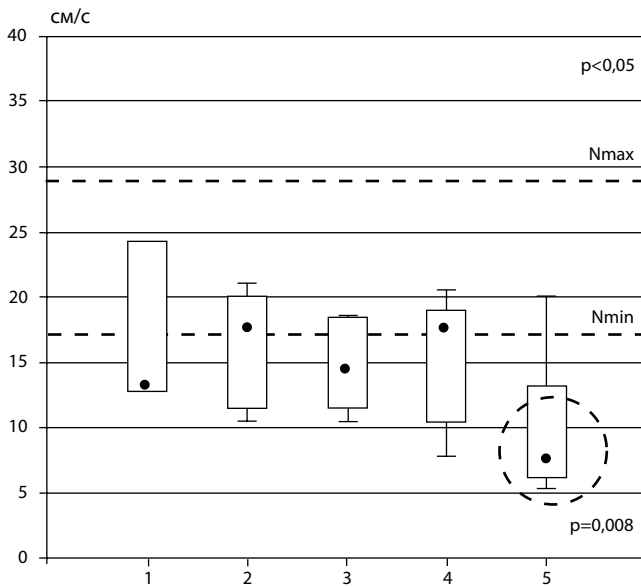


рис. 2: Динамика диастолической скорости по ВСА в группе атеротромботического подтипа.

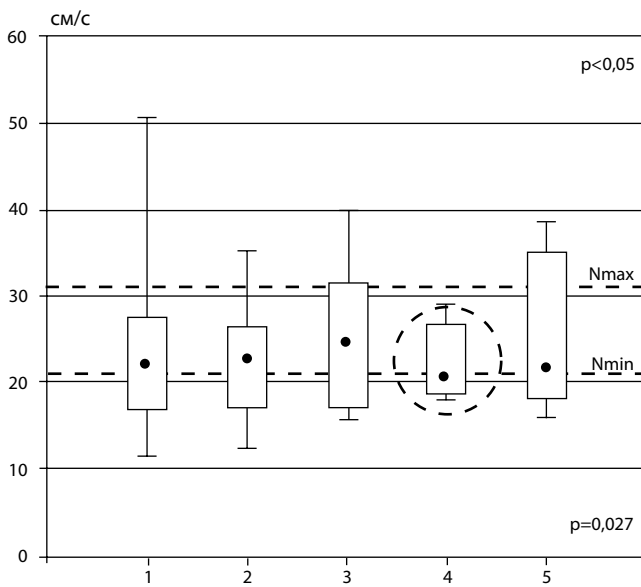


рис. 3: Динамика средней скорости по ОСА в группе кардиоэмболического подтипа.

и СМА (Vsist: * $p=0,027$, MenV: * $p=0,027$, Mean: * $p=0,046$) со степенью неврологического дефицита.

Таким образом, необходимо рассматривать вопрос о многократном целевом контроле подобной категории больных. Причиной тому может быть сохранение гемодинамической подоплеки подтипа (фибрилляция предсердий – ФП, бради-/тахикардия), не позволяющей нормализовать перфузионное давление. Феномен «эффективного кровообращения» находит свое подтверждение на примере пациентов с бради-/тахикардией, когда на фоне уменьшения сердечного выброса уменьшалась скорость кровотока, следствием чего являлось снижение мозговой перфузии. Нормализация частоты сердечных сокращений к концу исследуемого периода в наших наблюдениях была ассоциирована с нормализацией скоростных параметров МК.

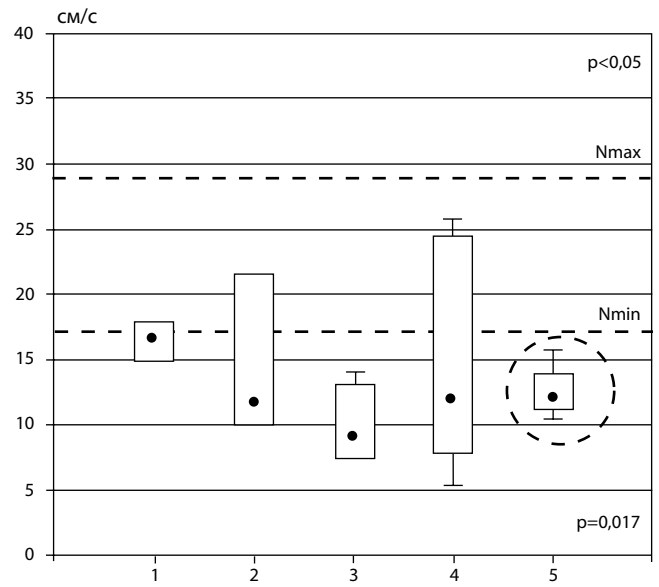


рис. 4: Динамика диастолической скорости по ВСА в группе гемодинамического подтипа.

Изменения параметров внутримозговой гемодинамики у таких пациентов также могут быть обусловлены сохраняющимся отеком мозговой ткани («затрудненная перфузия») или размером ишемического очага, объективизация которых возможна лишь при использовании методов нейровизуализации. Третьим фактором, подлежащим контролю, может явиться пассаж эмболов с повторной эмболизацией мозговых сосудов.

В группе **гемодинамического подтипа** систолическая скорость по ОСА, ВСА (рис. 4), СМА не достигала нормы в течение всего исследования.

Стоит отметить, что на фоне этого у всех пациентов к концу острого периода инсульта улучшения не отмечалось (без динамики). При этом выявлялось компенсаторное улучшение кровоснабжения по ПА (MenV: * $p=0,019$). Скорее всего, это свидетельствовало о связи между снижением кровотока в каротидном бассейне (ОСА, ВСА, СМА), невозможностью восстановления неврологического дефицита.

При гемодинамическом подтипе инсульта на фоне тотального повреждения сосудистого русла (полистенотизирующий процесс) ауторегуляция в острейший период инсульта проявляет свою несостоятельность, обеспечивая кровоток за пределами минимальной скоростной нормы в течение всего исследуемого периода. За счет отсутствия компенсации в каротидном бассейне, на фоне недостаточной перфузии мозговой ткани, показатели СМА находятся за рамками референтных значений скоростного потока, что свидетельствует о невозможности представить СМА в качестве целевой точки исследования. При исчерпании ресурсов каротидного бассейна его восстановление невозможно. При данном подтипе невозможно оперировать показателями скоростных параметров ни ОСА, ни СМА, т.к. они не изменяются. Поэтому отправной точкой в оценке данного подтипа может являться ОА, реагирующая в ответ на изменения в каротидном бассейне. Так, при неблагоприятном течении процесса в ВББ, пророста скорости в ОА наблюдаться не будет. Если система ауторегуляции МК справляется, весь компенсаторный механизм осуществля-

ется мышечным аппаратом и эластическим компонентом основной артерии, способствующими повышению ее тонуса. Результатом этого является повышение скорости кровотока в ОА для осуществления наполнения задних мозговых артерий, а через коллатерали – сосудов каротидного бассейна. В случае умеренного повышения скоростных показателей [7], реакцию ОА на патологический процесс следует считать адекватной. При превышении «критических» норм, реакцию можно считать запредельной, а пациенты (на фоне стабильного неврологического дефицита) будут подлежать нейро-хирургическому вмешательству (стентированию). Пациентам с гемодинамическим подтипом в течение острого периода целесообразно поддерживать АД на средне-высоком уровне в зависимости от непосредственной причины инсульта (полистенозирующий процесс, анатомические особенности прецеребральных артерий, циркадные изменения АД и т.д.), что соответствует общепринятой тактике [14, 25].

В основе **гемореологического** подтипа лежит гиперкоагуляционный синдром, гиповолемиа, что напрямую влияет на вязкость крови. Ауторегуляция с адекватной терапией в итоге дают восстановление параметров кровотока. Неоднородность динамики скоростных параметров объясняется многокомпонентной этиологической составляющей подтипа. Раннее восстановление (2–3 сут) характерно для пациентов с единственной основной причиной, к примеру, тромбоцитозом. Если пациент долго не восстанавливается – необходимо искать дополнительный фактор, усугубляющий состояние больного.

В данной группе пациентов выявлялась зависимость между положительным исходом заболевания (улучшение у 12 из 16 пациентов) и систолической скоростью по ОСА (V_{sist} : * $p=0,005$, ** $p=0,05$) (рис. 5) и СМА (все ЛСК: * $p=0,027$), нормализовавшейся к 30-м сут от дебюта инсульта. Это свидетельствует о том, что данный параметр в представленных сосудах может являться целевым для мониторинга в острой стадии церебрального инсульта. Повышение скорости в среднем на 14-е сут может быть достоверно связано с проводимой терапией и последующим улучшением реологических свойств крови.

В группе **лакунарного** подтипа пациенты изначально имели легкую или среднюю степень выраженности неврологического дефицита. У них отмечалось снижение V_{sist} ОСА во 2-й точке, V_{diast} – во 2-й и 4-й точках исследования. Средневзвешенная скорость в норме наблюдалась только в первой точке, затем она снижалась, что могло свидетельствовать о возможной избыточно агрессивной антигипертензивной терапии. Следовательно, у таких пациентов особенно необходим контроль за АД, сердечным выбросом, тонусом артерий, пропускной способностью сосудов.

Систолическая скорость по ВСА не достигала нормальных значений у лиц, склонных к гипотонии. У них же не отмечалось в полной мере регресса неврологического дефицита. Пациенты, у которых АД поддерживалось на уровне выше 140 и 90 мм рт. ст., входили в норму скоростного параметра, причем к концу исследуемого периода у них отмечался регресс неврологической симптоматики.

Медианное значение V_{sist} в ВСА, как и средневзвешенной, при нормальных значениях в дебюте инсульта, оказывалось ниже референтных значений в течение всего последующе-

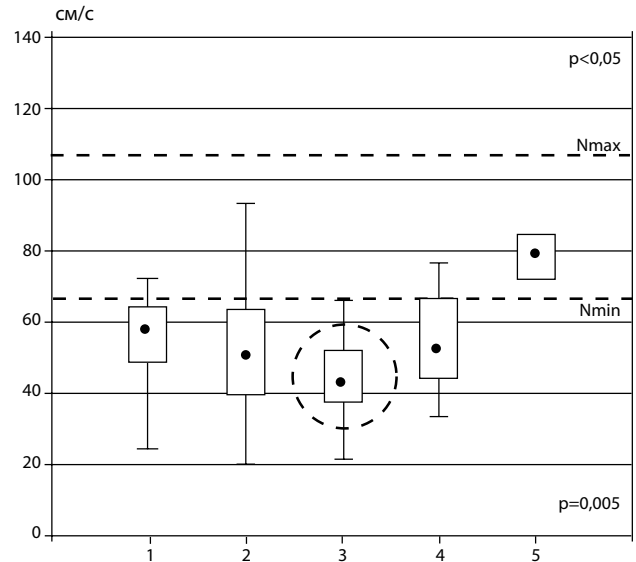


рис. 5: Динамика систолической скорости по ОСА у пациентов группы гемореологического подтипа.

го периода, причем в V точке снижалась наиболее отчетливо. Характерно, что в ПА и СМА на этом этапе отмечалась нормализация показателей, которая коррелировала с уменьшением неврологического дефицита.

Эти данные подтвердили мнение о том, что для успешного восстановления пациентов необходимо в течение всего острого периода инсульта обеспечивать адекватное кровоснабжение головного мозга поддержанием средне-высоких цифр АД. У пациентов с лакунарным подтипом инсульта, не имеющих особых оснований для продленного мониторинга мозгового кровотока, контролю АД следует отдавать приоритетное значение. В случае выявления низкого АД, отсутствия положительной динамики в неврологическом статусе следует провести УЗДГ. Критериями мониторинга в этом случае должны выступать параметры сопротивления, а целевыми параметрами – линейные скорости СМА.

Основные значимые отклонения **качественных** параметров от нормативных показателей встречались в ОСА, ВСА, ПА, СМА и ОА. Необходимо отметить, что систолодиастолическое отношение (ISD) во всех сосудах (кроме ОА) всех подтипов было выше нормативных значений в течение всего исследования с широким разбросом параметров. На экстракраниальном уровне наиболее динамичным параметром оказался индекс резистивности (R_i), интракраниально – R_i в СМА (табл. 3).

Статистически значимой связи между отклонениями качественных параметров и неврологическим дефицитом выявлено не было.

Особенности перестройки мозгового кровообращения, выявленные нами с помощью УЗДГ у пациентов с различной причиной инсульта, позволили обосновать целесообразность проведения дифференцированного ультразвукового мониторинга МК и предложить его протокол для пациентов в острой стадии церебрального инсульта, учитывающий его подтип (рис. 6). При невозможности же точного определе-

таблица 3: Качественные параметры по артериям, имевшие значимые отклонения от референтных значений в течение 30-ти сут от дебюта ишемического инсульта.

Подтип ОНМК	Сутки наблюдения			
	7-е	14-е	21-е	28-е
A	–	–	ПА (Ri)	BCA (Ri); ПА (Ri); ОА (Pi, S/D)
K	CMA (Pi)	CMA (Pi)	BCA (Ri); CMA (Pi)	–
ГР	ПА (Ri)	–	ПА (Ri)	OCA (Ri); ОА (S/D)
Г	–	BCA (Ri)	BCA (Ri); ПА (Ri); CMA (Pi)	–
Л	CMA (Pi)	ОА (S/D)	OCA (Ri); CMA (Pi); ОА (S/D, SBI, ИППВ)	–

Примечание: PI – индекс пульсативности; Ri – индекс циркуляторного сопротивления; SBI – индекс спектрального расширения; ИППВ – индекс подъема пульсовой волны; ISD – систоло-диастолическое отношение; OCA – общая сонная артерия; HCA – наружная сонная артерия; BCA – внутренняя сонная артерия; ПА – левая позвоночная артерия; CMA – средняя мозговая артерия; ПАМ – левая передняя мозговая артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия; ОА – основная артерия.

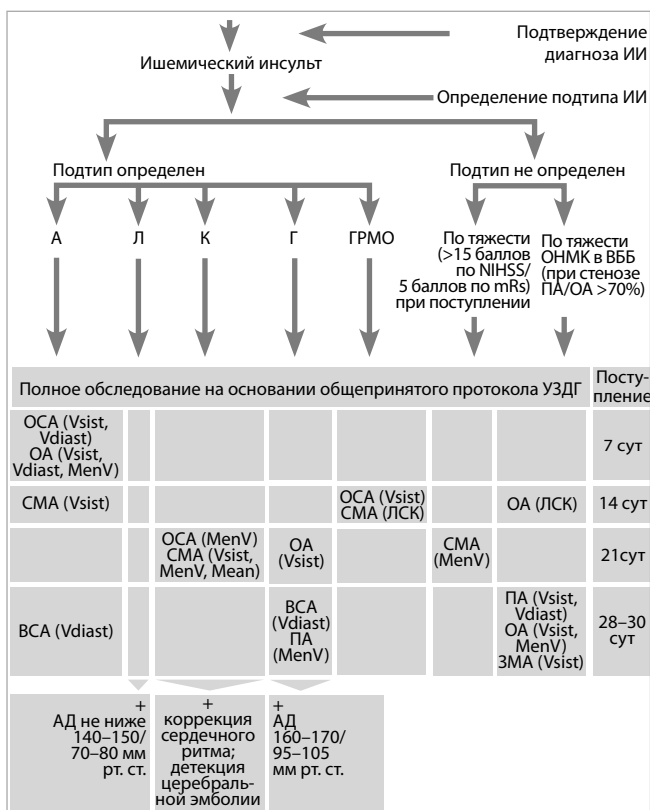


рис. 6: Протокол продленного мониторинга МК в остром периоде ишемического инсульта: Vsist – систолическая скорость максимальная; Vdiast – диастолическая скорость конечная; Men V – средняя скорость за сердечный цикл; Mean – усредненная за период средневзвешенная скорость.

ния подтипа инсульта целесообразно ориентироваться, прежде всего, на тяжесть исходного неврологического дефицита.

Обобщая результаты анализа динамики мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта при распределении пациентов по этиопатогенетическим подтипам, необходимо отметить, что каждой группе характерно преимущественно снижение определенных скоростных параметров кровотока к исходу острого периода. И если на исходе первой недели отмечалось «субкритическое» снижение некоторых скоростей у пациентов атеротромботического, гемодинамического и лакунарного подтипов, то, начиная со второй недели инсульта, патологические изменения поведения мозгового кровотока отмечаются во всех подгруппах больных.

Клинико-инструментальная оценка развития перфузионных расстройств в период восстановления кровотока после инсульта, выполненная нами с помощью УЗДГ, показала, что в зависимости от этиологии ишемического инсульта восстановление показателей, характеризующих внутримозговую гемодинамику, до нормальных значений происходит неодинаково и имеет свои особенности, которые при своевременном обнаружении могут повлиять на коррекцию стратегии и тактики лечения.

Выводы

Мозговой кровоток в остром периоде ишемического инсульта характеризуется нестабильностью параметров. Наиболее значимые, в т.ч. негативные, изменения отмечаются в основном на третьей неделе после развития инсульта ($p < 0,05$), где можно выявить наибольшее количество «субкритических» и «критических» изменений (уменьшение/увеличение) ультразвуковых параметров. При этом возраст пациентов и бассейн полушарного инсульта не являются факторами, определяющими эти изменения.

Подтип инсульта следует относить к факторам, определяющим необходимость продленного мониторинга, т.к. динамика мозгового кровотока при разной этиологии ОНМК проявляется специфическими изменениями линейных скоростей на разных этапах острого периода, а также различной зависимостью показателей, отражающих перфузию мозга, от экстрацеребральных факторов. Исходя из выявленных отклонений от референтных значений, особое внимание должно быть отведено не качественным, а количественным параметрам кровотока.

У пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта главной чертой является длительное снижение ЛСК на экстракраниальном уровне с быстрым восстановлением его в интракраниальных сосудах, располагающихся за пределами поврежденного сосудистого русла. Целевыми точками мониторинга при этом должны быть экстракраниальные сосуды в начале и конце острого периода и средние мозговые артерии примерно на 14-е сут от дебюта инсульта.

Для кардиоэмболического подтипа характерна лабильность параметров МК, попадающих в диапазон нормативов лишь к 21-м сут от дебюта ишемического инсульта. Мониторинг скоростных параметров у пациентов с кардиоэмболическим подтипом в эти сроки необходим в том числе для оценки эффективности коррекции экстрацеребральных факторов, влияющих на внутримозговую гемодинамику. Продленному мониторингу в этот период должны подвергаться общая сонная и средняя мозговая артерии.

При гемодинамическом подтипе скоростные параметры по ОСА и СМА не изменяются. Объектом мониторинга в этом случае должна являться основная артерия (3-я нед), реагирующая в ответ на гипоперфузию в каротидном бассейне, а также сосуды экстракраниального уровня (ВСА, ПА), снижение ЛСК по которым может определять усугубление неврологического дефицита к исходу инсульта.

При гемореологическом подтипе задержка с восстановлением скоростных параметров более двух недель обуславливает необходимость поиска дополнительных факторов, усугубляющих состояние больного. Пациенты данного подтипа должны подвергаться продленному мониторингу (ОСА, СМА) на 2-й нед от дебюта инсульта для определения необходимости коррекции проводимой терапии.

Список литературы

1. *Верецагин Н.В., Пирадов М.А., Сулина З.А.* Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. М.: Интермедика, 2002.
2. *Вознюк И.А., Полушин А.Ю., Степанов Е.А.* Количественная оценка ультразвуковых параметров мозгового кровотока (значение и норма). Рег. кровообращ. и микроцирк. 2013; 4 (47): 30–40.
3. *Крылова Е.А.* Возможность ультразвуковых методов в диагностике и прогнозировании повторных полушарных инсультов. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2010. – 23 с.
4. *Мусин Р.С., Стулин И.Д., Солонский Д.С.* Клинико-инструментальный мониторинг больных с острым инсультом. Рус. мед. ж. 2009; 17 (20): 1395–1400.
5. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др.* Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глицерина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинич. и эксперим. неврол. 2010; 4 (1): 20–28.
6. *Полушин А.Ю., Одинак М.М., Янишевский С.Н. и др.* Возраст как критерий выполнения мониторинга мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта. В сб.: Вестник Рос. Воен.-мед. академии. Прил. 2. № 4 (44). Мат.-лы конф. Дегенер. и сосуд. заб. нервн. сист. СПб, 2013: 89–90.
7. *Полушин А.Ю., Вознюк И.А.* Динамическая доплеровская оценка мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта в вертебрально-базиллярном бассейне. В сб. Евразийский союз ученых. Мат.-лы конф. Совр. концепции науч. исслед. 2014; 4 (6): 54–57.
8. *Полушин А.Ю., Вознюк И.А.* Скорость мозгового кровотока – прогностический маркер и цель мониторинга при острой церебральной ишемии. Эл. ж. Medline.ru. Неврология, Т.17. 2014: 175–184. <http://www.medline.ru/public/art/tom15/art16.html>.
9. *Полушин А.Ю., Одинак М.М., Вознюк И.А. и др.* Тяжесть инсульта как критерий продленного мониторинга мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта. Вестник Рос. Воен.-мед. акад. 2013; 4 (44): 34–40.
10. *Скворцова В.И., Евзельман М.А.* Ишемический инсульт. Орел: Труд, 2006.
11. *Смяловский В.Э., Багирь В.Н., Новицкий Н.А.* Прогностическое значение функциональной транскраниальной доплерографии в остром периоде полушарного ишемического инсульта. Журн. неврол. и психиатр. 2005; 3: 54–61.
12. *Солонский Д.С.* Ультразвуковые методы в комплексном неинвазивном мониторинге цереброваскулярной реактивности в остром

Для лакунарного подтипа характерна неоднородность поведения скоростных параметров, требующая целенаправленного мониторинга лишь в случае ухудшения состояния на фоне отсутствия достижения целевых цифр артериального давления.

В результате работы выявить достоверную корреляцию между тяжестью инсульта и средневзвешенной скоростью, R_i , P_i , ISD, SBI, ИППВ при оценке кровотока по артериям не удалось, что позволяет отказаться от оценки этих параметров при долговременном мониторинге пациентов с установленным подтипом ишемического инсульта.

Выявленные особенности динамики мозгового кровотока в остром периоде у лиц с различной природой инсульта и его тяжестью обуславливают необходимость использования целенаправленного протокола его мониторинга.

- периоде полушарного инсульта. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
13. *Сулина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: 2006.
14. *Тихомирова О.В.* Допплерографическая диагностика в остром периоде ишемического инсульта. СПб.: Sky Graphics, 2000.
15. *Фонякин А.В.* Антигипертензивная терапия на фоне цереброваскулярной патологии. Практическая ангиология. 2006. № 1. <http://www.health-ua.org/archives/angio/22.html>.
16. *Alexandrov A.V., Joseph M.* Transcranial Doppler; An Overview of its Clinical Applications. The Int. J. of Emergency and Intensive Care Medicine 2000; 4 (1); ISSN: 1092–4051. <https://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/journals/ijeicm/vol4n1/tcd.htm>.
17. *An H., Ford A.L., Vo K. et al.* Early Changes of Tissue Perfusion after tPA in Hyperacute Ischemic Stroke. Stroke 2011; Jan. 42 (1): 65–72.
18. *Arslantas A., Gucuyener D., Uzuner N. et al.* Assessment of cerebral blood flow velocities in pre and post angiographic states with transcranial Doppler. Neurol. India. 2002; Dec. 50 (4): 459–461.
19. *Broft T., Adams H.P. Jr., Olinger C.P. et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864–870.
20. *Frieschi C., Argentino C., Lenzi G.L. et al.* Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. J. Neurol. Sci. 1989; Jul. 91 (3): 311–321.
21. *Halsey J.H.Jr.* Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler ultrasonography. Stroke. 1988; 19: 648–649.
22. *Pan J., Konstas A.A., Bateman B. et al.* Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. J. Neuroradiol. 2007; 49: 93–102.
23. *Petty G.W., Brown R.D.Jr., Whisnant J.P. et al.* Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. Stroke 2000; 31: 1062–1068.
24. *Reinhard M., Wihler C., Roth M. et al.* Cerebral autoregulation dynamics in acute ischemic stroke after rt-PA thrombolysis. Cerebrovasc. dis. 2008; 26 (2): 147–155.
25. *Ringelstein E.B., Biniek R., Weiller C. et al.* Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. Neurol. 1992; 42: 289.
26. *Staessen J.A., Wang J.* Editorial comment – blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: one size fits all? Stroke 2003; 34: 2590–2592.

Extended Doppler monitoring of cerebral blood flow in different subtypes of ischemic stroke

A.Yu. Polushin, M.M. Odinak, I.A. Voznyuk, S.N. Yanishevskiy

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation (St. Petersburg)

Keywords: stroke, acute ischemic stroke, pathogenic stroke subtypes, ultrasound monitoring, Doppler ultrasound.

The dynamics of cerebral blood flow in acute ischemic stroke was studied with allowance for a pathogenic classification of stroke. Analysis of the ultrasound parameters demonstrated that particular attention should be given to quantitative, rather than qualitative, parameters of blood flow. The dynamics of cerebral blood flow in different etiologies of cerebral stroke is reflected in specific changes in the linear velocities, which relates a stroke subtype to the factors determining the need for extended monitoring. Clinical and instrumental assessment of the development

of hemodynamic disorders during reperfusion after stroke by means of Doppler ultrasound demonstrated that, depending on the etiology of ischemic stroke, recovery of the intracerebral hemodynamics parameters to normal values occurs differently and has its features that, if timely detected, may affect correction of the strategy and tactics of treatment. Based on these data, we suggest a differentiated algorithm of extended Doppler monitoring of cerebral blood flow in acute ischemic stroke.

Контактный адрес: Полушин Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, асс. каф. нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: alexpolushin@yandex.ru;

Одинак М.М. – проф. каф. нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

Вознюк И.А. – проф. кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

Янишевский С.Н. – доц. кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Лечение спондилогенной шейной миелопатии

А.О. Гуца, М.Д. Древаль, Н.С. Киреева, О.С. Корепина

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

В статье проанализирован опыт хирургического лечения 30 больных (средний возраст 59,4 лет) с шейным стенозом, осложненным миелопатией. Ламинопластика по Хирабаяши выполнена 26 больным, методом Курокава – 4 больным. У всех пациентов был диагностирован протяженный стеноз позвоночного канала на уровне шейного отдела. Диагноз ставился на основании результатов, полученных при комплексном обследовании, включавшем в себя: динамический клинико-неврологический осмотр, рентгенографию, КТ, МРТ, ССВП (сомато-сенсорные вызванные потенциалы), ТМС (транскраниальная магнитная стимуляция). Для оценки выраженности миелопатии использовалась Шкала Нурика (Nurick), шкала Японской Ортопедической ассоциации (JOA) и шкала расчета восстановления (Recovery rate), оценка послеоперационной осевой боли по шкале ВАШ. Определены показания и противопоказания к выполнению ламинопластики. Оценены ранние и отдаленные (>3 лет) результаты клинического статуса, рентгенологических и нейровизуализационных показателей. Ламинопластика, обладая рядом преимуществ, является методом выбора в лечении протяженного спондилогенного шейного стеноза. Правильный подбор пациентов с учетом клинических проявлений, оценки протяженности стеноза, данных неврологического осмотра и нейровизуализации позволяет методом ламинопластики добиться отличных результатов. Оперативное вмешательство оптимально для старшей возрастной группы (>60 лет).

Ключевые слова: шейная миелопатия, ламинопластика, стеноз шейного отдела позвоночника.

Введение

Классическая шейная спондилогенная миелопатия (нижний спастический парапарез, вялый парез верхних конечностей, чувствительные расстройства проводникового типа) встречается довольно редко. Как правило, больные, обращающиеся за помощью, имеют один или несколько симптомов:

- двигательные расстройства (снижение силы, повышение тонуса и спастичности в ногах, атаксия и др.);
- чувствительные нарушения (снижение/нарушение болевой и суставно-мышечной чувствительности и др.);
- рефлекторные нарушения (повышение/снижение сухожильных рефлексов с ног и рук, патологические стопные и кистевые знаки: Бабинского, Россолимо, Гофмана).

Самая частая причина формирования миелопатической картины заболевания связана с прогрессирующим течением дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике и, как следствие, сужением диаметра позвоночного канала. Формирование хронической компрессии спинного мозга и корешков вызывает ишемические изменения нервной ткани.

На современном этапе развития медицины почти все пациенты с дегенеративными проблемами в шейном отделе позвоночника проходят курс комплексного консервативного лечения. Миелопатическая картина заболевания свойственна группе больных, которые страдают длительное время. Средний срок обращения за хирургической помощью у наших больных составил 3,9 года. Следует заметить, что с каждым годом количество обращающихся больных за помощью к неврологам и нейрохирургам растет.

Исторически сложилось так, что стандартом лечения спондилогенной миелопатии была шейная ламинэктомия.

Со временем данный метод был вытеснен более современными, и в настоящее время большинство хирургов предпочитают выполнение декомпрессии из переднего доступа (дискэктомия/корпорэктомия) [5]. Одним из методов лечения спондилогенной миелопатии является ламинопластика. Впервые цервикальную Z-образную ламинопластику в 1973 г. описал М. Оуама и соавт. [11], как метод лечения спондилогенной миелопатии вследствие компрессии спинного мозга оссифицированной продольной связкой. Впоследствии первичное вмешательство претерпело немало изменений, в настоящее время чаще других используют метод Хирабаяши и Курокава, дополненные установкой различных спейсеров и микропластин [2, 3].

Цель нашего исследования – определение показаний к выполнению ламинопластики, анализ ранних и отдаленных результатов ламинопластики.

Материал и методы

Проведен анализ эффективности лечения шейного спондилогенного стеноза, осложненного миелопатией. Все больные были прооперированы методом ламинопластики. Декомпрессия по Курокава и Хирабаяши (26:4) была произведена у 30 больных, средний возраст составил 58,4 лет, соотношение женщин и мужчин 9:21 соответственно [7]. 26 пациентов имели 3 уровня компрессии, у троих пациентов было 4 уровня стеноза и у одного больного компрессионное воздействие было на протяжении 5 уровней. Все пациенты в период 2012–2015 гг. оперированы одной группой хирургов. Диагноз ставился на основе результатов, полученных при комплексном обследовании, включающем динамический клинико-неврологический осмотр, рентгенографию, МРТ, КТ, ССВП и ТМС. Показаниями для хирургического лечения служили наличие компрессии на 3-х и более уровнях, миелопатический синдром, обусловленный компрессией спинного мозга, двигательные и чувствительные нарушения, нарушения функции тазовых органов, изменения по данным ССВП и ТМС [1]. Обязательным

условием при выборе хирургической тактики являлось сохранение лордоза или незначительное его выпрямление, абсолютными противопоказаниями для оперативного лечения являлись острые воспалительные заболевания и грубые признаки сегментарной нестабильности.

Используемый инструментарий

В работе применялся стандартный комплект хирургических инструментов [4]. Силовое оборудование: высокоскоростной бор с различными размерами алмазных насадок и ультразвуковой костный скальпель (рис. 1).

Техника хирургического метода ламинопластики

Все пациенты оперированы с использованием общего эндотрахеального наркоза. Положение на операционном столе – на животе, верхние конечности укладываются вдоль тела, голова фиксирована в скобе MAYFIELD. Во всех случаях для разметки операционного поля и интраоперационного контроля использовался электронно-оптический преобразователь – рентген. Выполнялся срединный разрез кожи размером 8–10 см над острыми отростками, при помощи электроножа скелетировались дужки и дугоотростчатые суставы смежных позвонков. Кровотечение из мягких тканей останавливается марлевыми салфетками с раствором перекиси водорода и биполярной коагуляцией. В рану вводится речечный ранорасширитель. До выполнения основного этапа операции нами выполнялась фораминотомия С4–С5 (рис. 3), как профилактика пареза С5 корешка (встречаемость 8% без фораминотомии).



А



Б

рис. 1: Силовое оборудование, необходимое для выполнения ламинопластики с одномоментной фораминотомией: А – костный скальпель; Б – высокоскоростной бор.

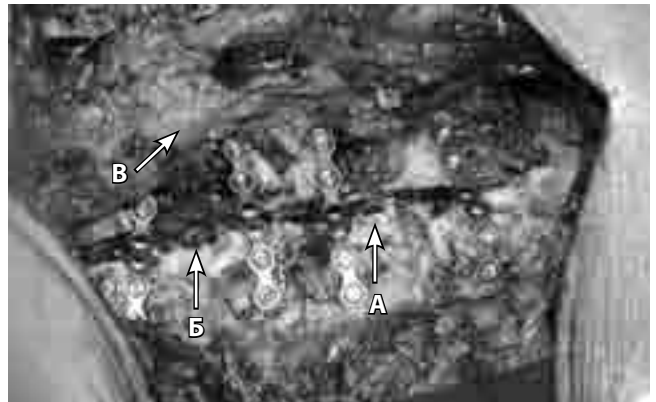


рис. 2: Окончательный вид послеоперационной раны: А – визуализация пульсации дурального мешка; Б – фораминотомия; В – остистый отросток, надостистая связка.



рис. 3: Послеоперационное КТ исследование. Фораминотомия С4–С5.

После частичной резекции остистых отростков (1/2 высоты) с помощью высокоскоростного бора/костного скальпеля выполнялся односторонний сквозной пропил дужек позвонков, на противоположной стороне выпиливался ход шириной 2–3 мм (с сохранением внутреннего кортикального слоя дужки). Далее после сквозного пропила при помощи микрохирургического инструментария в зоне видимости удалялась желтая связка для мобилизации комплекса дужка–остистый отросток. Данный комплекс единым блоком поднимался и фиксировался при помощи микропластин и самосверлящих винтов (6 мм). Следует отметить, что блок дужка–остистый отросток в нашем случае поднимался и фиксировался в положении не менее 30°. Во всех случаях необходимо добиться визуализации дурального мешка (рис. 2). В первые сутки после операции все больные наблюдались в отделении реанимации; шейный отдел позвоночника иммобилизовался воротником Шанца на срок от 4 до 6 недель [11, 14].

Послеоперационные результаты фиксировались как перечисленными методами диагностики (клинико-неврологический осмотр, рентгенография, КТ, МРТ), так и при помощи шкалы Японской ортопедической ассоциации (JOA), шкалы Nurick и шкалы восстановления (Recovery rate). Для оценки осевой послеоперационной боли мы использовали шкалу ВАШ.

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день при лечении спондилогенной шейной миелопатии хирургические методы, к сожалению, не имеют 100% эффективности. Наряду с увеличением ко-

личества пациентов с шейной миелопатией увеличивается и количество операций, проводимых в мире по поводу шейного стеноза различной локализации, а увеличение количества операций приводит к увеличению числа пациентов, которым проведенное оперативное вмешательство не принесло ликвидации клинической симптоматики.

Несмотря на модернизацию и постоянное усовершенствование хирургии позвоночника, проблема поиска оптимального хирургического метода в лечении спондилогенного шейного стеноза остается актуальной. Все методы, представленные в литературе, имеют свои преимущества и недостатки.

Ламинаoplastика, рассматриваемая в этой работе, является относительно молодым методом лечения шейных стенозов. Впервые метод описан в 1973 г., но, несмотря на это, в отечественной практике и литературе он не получил должного внимания.

Основными критериями послеоперационной оценки служили: динамика клинических симптомов, увеличение передне-заднего сечения позвоночного канала и сохранение опороспособности.

таблица 1: Характеристика выявленной неврологической симптоматики в группах пациентов.

Неврологическая симптоматика у пациентов, оперированных по поводу шейного стеноза	
Симптоматика	Общее количество больных – 30
Слабость в руках	11
Тетрапарез	17
Чувствительные нарушения	15
Тазовые нарушения	2
Рефлекторные нарушения	29
Изменение походки	17
Атрофии	20

таблица 2: Оценка до и послеоперационного клинического статуса больных по шкале JOA и Nurick.

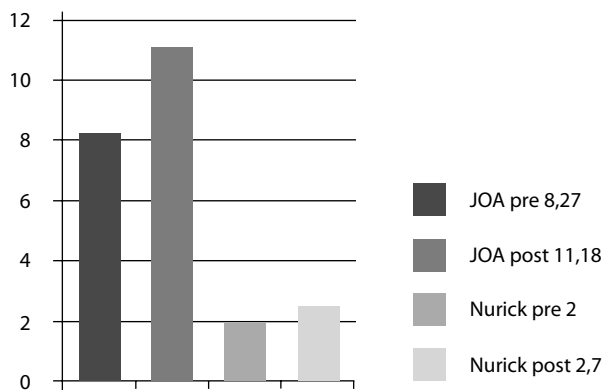
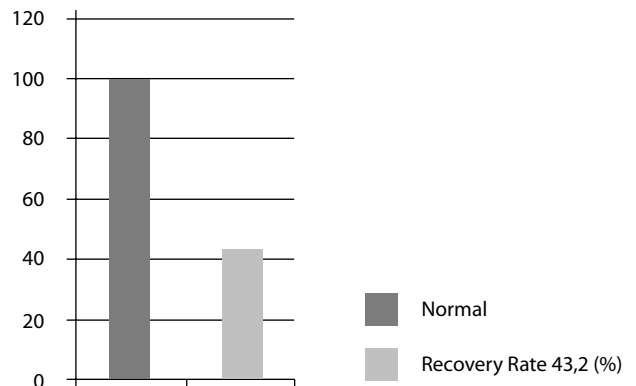


таблица 3: Результаты восстановления по шкале восстановления JOA.



Формула расчета индекса восстановления:

$$K_R = \frac{K_{\text{после операции}} - K_{\text{до операции}}}{17 - K_{\text{до операции}}} \times 100\%$$

таблица 4: Средние показатели диаметра позвоночного канала на разных уровнях в норме [15].

	C3	C4	C5	C6	C7
Средние показатели в норме (мм)	14,3±1,6	13,9±1,6	14,0±1,6	14,0±1,6	14,1±1,4

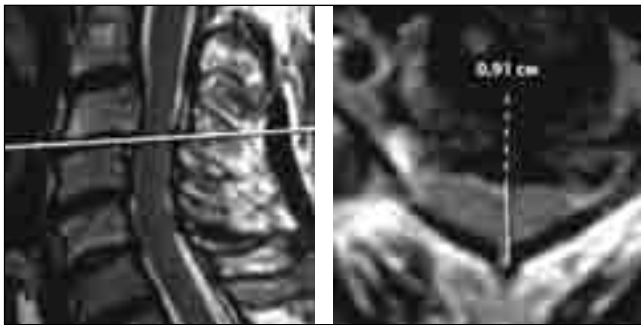
таблица 5: Средние показатели диаметра позвоночного канала на разных уровнях при стенозе (анализ произведен на собственной группе больных).

	C3	C4	C5	C6	C7
Средние показатели в нашей группе (мм)	11,1±1,3	10,6±1,5	10,8±1,7	11,0±1,3	10,6±1,3

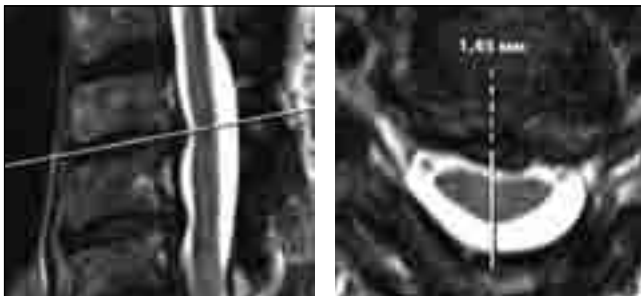
До операции больные имели характерную симптоматику с различной степенью выраженности миелопатического синдрома.

Для объективной оценки патологической неврологической симптоматики использовалась шкала шейной миелопатии по системе JOA с последующим расчетом восстановления (табл. 3 и формула расчета индекса восстановления).

Динамика клинической симптоматики в послеоперационном периоде отражена в табл. 2. Средние сроки от начала заболевания и до выполнения операции составили 45 месяцев. Одним из клинических показателей была оценка нарушения походки, которая положена в основу классификации по Нурику (Nurick scale). Большинство больных было представлено средними значениями моторных нарушений (1–3 степени), клиническая картина двоих больных соответствовала 5 степени.

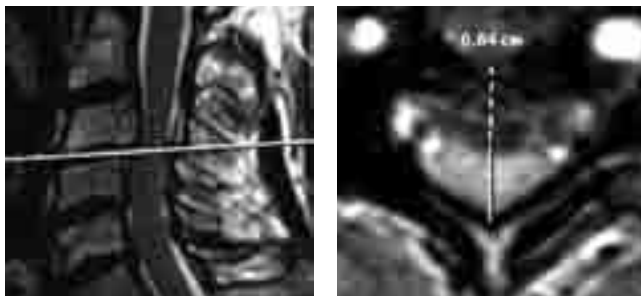


А

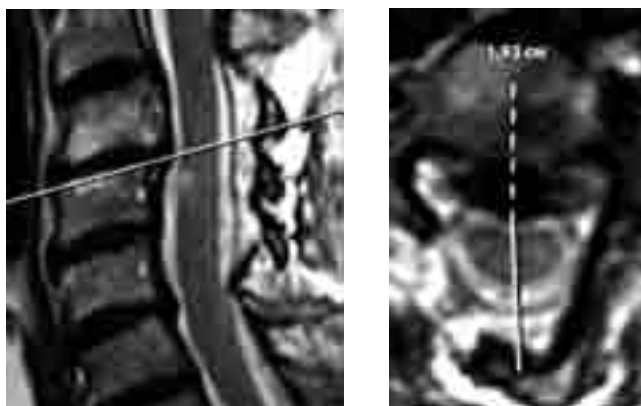


Б

рис. 4: Расчет поперечного сечения до (А=0,91 см) и после операции (Б=1,45 см). Сагиттальный и аксиальный срезы на уровне С4–С5. А – грубая компрессия спинного мозга; Б – спинной мозг декомпримирован, переднее и заднее субарахноидальные пространства просматриваются полностью.



А



Б

Рис.5. Расчет поперечного сечения до (А=0,84 см) и после операции (Б=1,93 см). Сагиттальный и аксиальный срезы на уровне С3–С4. Грубая компрессия спинного мозга (А). Спинной мозг декомпримирован, переднее и заднее субарахноидальные пространства просматриваются полностью (Б).



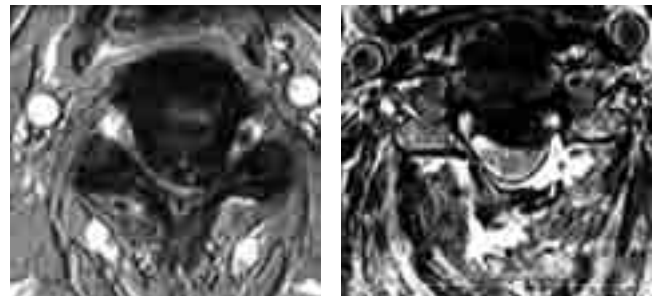
А

Б

рис. 6: МРТ пациента Б-ва.

А – до операции. Определяется грубая компрессия спинного мозга на уровне С2–С4 с формированием миелопатического очага. Полностью отсутствует визуализация переднего и заднего субарахноидальных пространств.

Б – после операции. Декомпрессия позволила визуализировать часть переднего и полностью заднее субарахноидальные пространства.



А

Б



В

Рис. 7. А – МРТ пациента Ш-ва. с грубой компрессией спинного мозга остеофитом на уровне С5–С6.

Б, В – МРТ и МСКТ пациента Ш-ва. после ламинопластики; несмотря на наличие остеофита, подъем заднего комплекса создал полноценную декомпрессию спинного мозга.

Наряду с клинической картиной мы осуществляли расчет передне-заднего сечения позвоночного канала в до- и послеоперационном периоде. Передней точкой отсчета являлась дорзальная поверхность фактора компрессии (оцифицированная продольная связка, грыжа диска, краевые остеофиты), а задней точкой расчета – основание остистого отростка. Средние цифры нормального диаметра и стенозированного позвоночного канала приведены в табл. 4 и 5.

Сагиттальное сечение позвоночного канала после операции измерялось при помощи расчетной программы-локализера ClearCanvas Workstation 2.0. Передне-задний размер позвоночного канала был увеличен в среднем на $0,77 \pm 0,23$ см (рис. 4 и 5). В трети случаев мы добились увеличения позвоночного канала более чем в два раза (рис. 6 и 7).

Одним из критериев оценки послеоперационного результата было формирование костной мозоли на стороне частичного надлома дуги позвонка (рис. 9). В трех случаях не

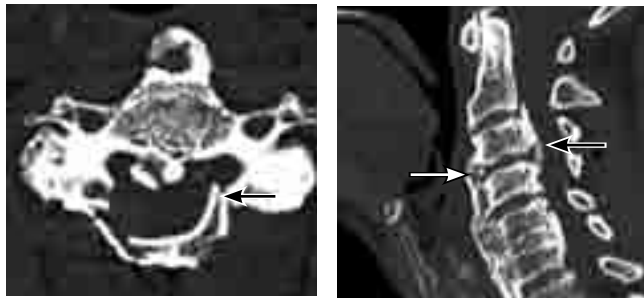


рис. 8: Частичное пролабирование надломленной дуги позвонка у больного Ж-го (А, В – указаны стрелками). Протяженная оссификация передней и задней продольных связок на уровне С3–С7 (Б – указано белой стрелкой).

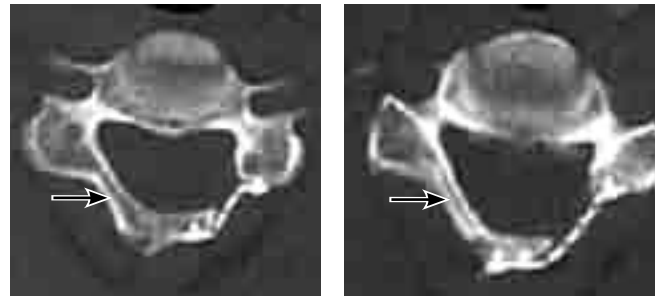
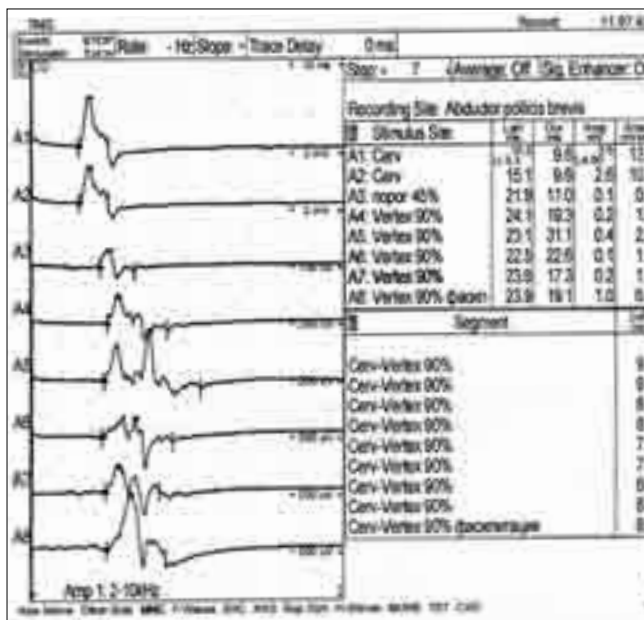


рис. 9: МСКТ исследование больного Б-на, спустя 8 мес после операции. А, Б – видна консолидация дуги позвонка (указано черной стрелкой). В – МСКТ исследование больной И-ой, спустя 5 мес. Сохранение внутреннего кортикального слоя (кость истончена, в анамнезе – ревматоидный артрит).

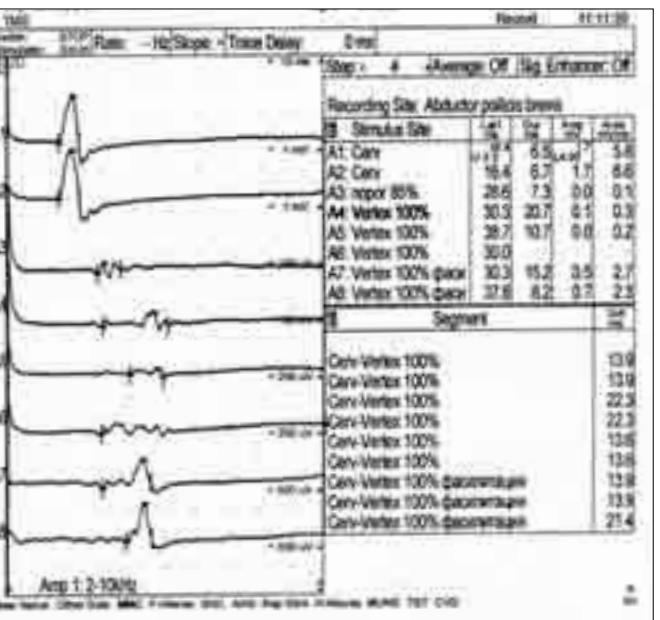


рис. 10: Транскраниальная магнитная стимуляция, отведение m. abductor pollicis brevis с двух сторон, m. abductor digiti minimi справа выявляются признаки билатерального нарушения проведения по кортико-цервикальному пути: умеренного при отведении слева, выраженного при исследовании правой руки.

добились консолидации дуги на одном уровне, но за счет сращения выше- и нижележащих дуг ламинопластика выполняла свою роль (рис. 8). Причиной несращения в двух случаях являлось сквозное пропиливание внутреннего кортикального слоя дуги и в одном случае – нарушение трофики кости (остеопения). Несмотря на миграцию дуги, больным не потребовалось ревизионное вмешательство (сложный соматический статус). Выполненная декомпрессия позволила получить хороший клинический эффект.

Кроме нейровизуализационных методов, для диагностики спондилогенной миелопатии активно используются нейрофизиологические исследования – ТМС и ССВП. Транскраниальная магнитная стимуляция позволяет оценить

функцию кортико-спинального пути (рис. 10). Стимуляция переменным магнитным полем моторной зоны коры позволяет зарегистрировать корковый вызванный моторный ответ (кВМО) в мышцах-мишенях рук и ног.

Кроме ТМС широко использовались соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), с помощью которых оценивается состояние афферентных путей. Изменения амплитудно-временных параметров компонентов N13 и N20 отражают степень дисфункции афферентных путей спинного мозга. Компонент N13 является ответом задних рогов и отражает дисфункцию центрального серого вещества. Патогномичным для миелопатии является снижение амплитуды компонента N13 при записи ССВП

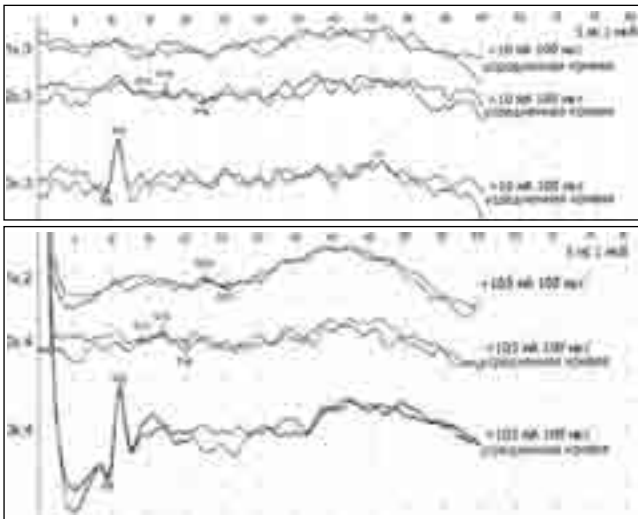


рис. 11: При исследовании ССВП при стимуляции срединных нервов ответы периферического уровня сохранены. Компоненты спинально-стволового и коркового уровней редуцированы, регистрируются недостоверно, со значительным увеличением латентности и снижением амплитуды, лучше выражены при стимуляции справа (с увеличением центрального времени проведения и интервала N9–N11). Выявляется нарушение проведения афферентации на спинально-стволовом уровне: выраженное при стимуляции справа, грубое – слева.

со срединного, локтевого и лучевого нервов. Однако метод ССВП не позволяет оценивать функциональное состояние моторных трактов, которые довольно часто поражаются при ШСМ. Еще одним недостатком ССВП является невозможность точной локализации уровня поражения спинного мозга (рис. 11).

Ряд больных имели минимальный неврологический дефицит (полный объем движения в конечностях, отсутствие чувствительной проводниковой симптоматики). Несмотря на отсутствие симптоматики, соответствующей спондилогенной миелопатии, по МРТ были получены данные за наличие протяженного стеноза позвоночного канала с умеренным сдавлением спинного мозга. В этих случаях дальнейшую тактику лечения мы определяли при помощи ТМС и ССВП. При наличии изменений амплитудно-временных характеристик, отражающих степень дисфункции спинного мозга, а также изменения времени центрального моторного проведения по кортикоспинальному тракту свидетельствовали о необходимости выполнения операции. При отсутствии изменений по данным нейрофизиологических методов мы избирали выжидательную тактику с динамическим наблюдением [1, 6].

Задний срединный доступ (ламинопластика) предусматривает наличие протяженной компрессии (3 и более уровней) преимущественно заднего или тандемного стеноза, сохранение лордоза или его незначительное выпрямление и отсутствие признаков нестабильности по данным White-Ranjabi. Всем больным до операции выполнялось функциональное рентгеновское исследование; у больных, имеющих сегментарную нестабильность, избиралась иная тактика хирургического лечения. Ламинопластика предполагает сохранение дугоотросчатых суставов, резекция и пропили кортикального слоя выполняются в латеральной части дужки, не затрагивая суставные поверхности. Таким образом, минимизируется нарушение опороспособности. Всем



А



Б

рис. 12: Послеоперационные функциональные рентгенограммы спустя 16 мес. Признаки сегментарной нестабильности отсутствуют.

больным в послеоперационном периоде через 3–6–12 мес выполнялось функциональное рентгенологическое исследование (рис. 12).

Осложнения

Первые оперативные вмешательства мы выполняли в среднем от 3 до 3,5 час, отработывая и совершенствуя методику. Выполнив первые восемь ламинопластик, получили у троих больных монопарез C5 корешка (механическое интраоперационное воздействие исключено). Данное осложнение на фоне проводимой консервативной терапии самостоятельно разрешилось на дооперационный уровень. Анализ иностранной литературы показал, что данное осложнение не столь редко (до 8% случаев). Китайские коллеги К. Sasai и Т. Saito провели сравнение двух групп больных, которым проводилась ламинопластика. В первой группе ламинопластику дополняли проведением фораминотомии C4–C5, во второй группе фораминотомию не выполняли. В группе с одномоментной фораминотомией дефицита C5 корешка не было, во второй группе выявлено 4 случая пареза C5 [10, 12, 13]. После начала рутинного выполнения фораминотомии случаев дефицита C5 далее не выявлялось. Следует сказать, что на фоне грубой неврологической симптоматики данному осложнению большого внимания не придавалось, т.к. послеоперационный период оценивался как общая картина на фоне выраженного неврологического дефицита. В одном случае была выполнена ламинопластика C3–C4,

таблица 7: Осложнения, полученные при выполнении ламинопластики.

Осложнения		
Вид осложнения	Количество больных	Действия/исход
Парез С5	3	самостоятельный регресс
Недостаточность декомпрессии	1	ревизия (хороший клинический результат)
Послеоперационная гематома	1	ревизия (хороший клинический результат)
Грубое выпадение суставно-мышечного чувства	1	реабилитация (неполное восстановление)
Воспаление поверхностного слоя кожи	4	перевязки (заживление)

С6. Получен хороший послеоперационный исход, однако, выполнив МРТ исследование через 3 мес, обнаружили умеренную компрессию спинного мозга на уровне дужки С5 позвонка (рис. 13 В).

Вследствии первичное оперативное вмешательство было дополнено ламинопластикой С5. В одном случае, спустя неделю, у больного возникли чувствительные нарушения; в срочном порядке было выполнено МРТ, где определялась напряженная гематома со сдавлением спинного мозга в зоне операции (рис.13 А и Б). Больному было выполнено ревизионное оперативное вмешательство с хорошим клиническим исходом [9].

В одном случае у больного в раннем послеоперационном периоде развился дефицит в виде выпадения суставно-мышечного чувства (грубая атаксия). Данный больной спустя 16 мес после неоднократных курсов реабилитационного лечения восстановился до уровня самостоятельного передвижения. В 4-х случаях было воспаление поверхностных слоев кожи, которое на фоне обширных хирургических перевязок разрешилось (табл. 7). Четверо больных предъявляли жалобы на осевую боль в шее, требующую периодического приема обезболивающих препаратов. Среднее значение по ВАШ составило 2–3 балла. Больных с выраженным болевым синдромом, мешающим жизнедеятельности, не было.

Послеоперационная реабилитация

В ряде работ показано, что курс реабилитации после операций на позвоночнике имеет положительное влияние на исход заболевания и является важным дополнением к хирургическому лечению [10]. Первичная цель лечения у больных спондилогенной миелопатией – устранить фактор компрессии. После хирургического вмешательства спустя 3–6 мес (оптимальные сроки формирования костной мозоли), проводится курс восстановительного лечения. Большинство больных (24 чел.) прошли курс комплексного реабилитационного лечения на базе НЦН.

Главной задачей восстановительного лечения пациентов с шейной миелопатией являлось:

- 1) устранение патологического воздействия измененных

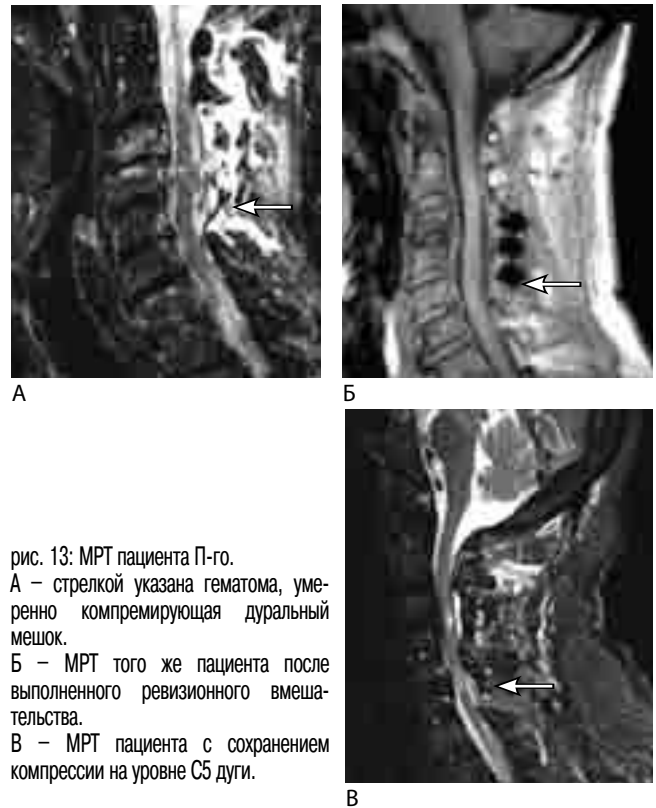


рис. 13: МРТ пациента П-го.
А – стрелкой указана гематома, умеренно компримирующая дуральный мешок.
Б – МРТ того же пациента после выполненного ревизионного вмешательства.
В – МРТ пациента с сохранением компрессии на уровне С5 дуги.

- 1) позвоночно-двигательных сегментов (ПДС);
- 2) восстановление полноценных анатомических взаимоотношений в ПДС;
- 3) улучшение метаболических процессов в спинном мозге;
- 4) устранение или уменьшение спастичности.

Каждый больной получил индивидуально скорректированный комплекс физиотерапевтических процедур, включающий в себя: магнитотерапию, электростимуляцию, массаж и ЛФК.

Медикаментозное лечение включало прием препаратов, улучшающих метаболизм нервных клеток и уменьшающих патологический тонус мышц.

Благодаря комбинированному хирургическому и реабилитационному подходу к лечению пациентов со спондилогенной шейной миелопатией удалось получить лучшие результаты восстановления, значительно уменьшив неврологический дефицит.

Заключение

Полученные результаты исследований указывают на необходимость корректного и всестороннего анализа данных неврологического статуса, нейровизуализационной картины и данных нейрофизиологических исследований. Больные со спондилогенной миелопатией в большинстве своем истощены своим заболеванием и зачастую неспособны к самообслуживанию, требуя помощи со стороны. Правильно выбранная тактика лечения с учетом всех нюансов (данных подробного неврологического осмотра, оценки факторов компрессии и др.) позволяет добиться хороших и в ряде случаев отличных результатов. Анализ отечествен-

ной литературы свидетельствует о большой популярности переднего доступа при декомпрессии спинного мозга, в то время как иностранные специалисты активно используют в качестве альтернативы именно ламинопластику. Задняя декомпрессивно-пластическая операция довольно проста в выполнении и не требует дополнительных навыков у практикующего нейрохирурга. Малые финансовые затраты на операцию позволяют активно внедрять ее в усло-

виях региональных и областных нейрохирургических стационаров. Большинства указанных в статье осложнений при наработке навыка можно избежать. Ламинопластика является золотой серединой между большими передними декомпрессиями (многоуровневой корпорэктомией с фиксацией) и стандартной ламинэктомией с фиксацией или без неё. Оптимальный возраст больных, подходящих для задней пластической декомпрессии, старше 55 лет.

Список литературы

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М: МЕДпресс-информ, 2003.
2. Гуца А.О., Корепина О.С. Случай хирургического лечения многоуровневой шейной миелопатии. Журн. Нервные болезни. 2013; 3: 39–41.
3. Крутько А.В. Декомпрессивная ламинопластика в лечении дегенеративного стеноза позвоночного канала. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
4. Шевелев И.Н., Гуца А.О. Дегенеративно-дистрофическим заболеваниям шейного отдела позвоночника. М., 2008.
5. Emery S.E., Bohlman H.H., Bolesta M.J., Jones P.K. Anterior cervical decompression and arthrodesis for the treatment of cervical spondylotic myelopathy: two to seventeen-year follow-up. J Bone Joint Surg Am 1998; 80: 941–951.
6. Hess C.W., Mills K.R., Murray N.M. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol 1987; 388: 397–419.
7. Hirabayashi K., Toyama Y., Chiba K. Expansive laminoplasty for myelopathy in ossification of the longitudinal ligament. Clin Orthop Relat Res 1999; 35–48.
8. Lee M.J., Cassinelli E. H., Riew K. Prevalence of cervical spine stenosis: Anatomic study in cadavers. The Journ. of Bone and Joint Surgery. 2007. 89 (2): 376–380.
9. Liu G., Buchowski J.M., Bunmaprasert T. et al. Revision surgery following cervical laminoplasty: etiology and treatment strategies. Spine 2009; 34: 2760–2768.
10. Nassr A., Eck J.C., Ponnappan R.K. et al. The incidence of C5 palsy after multi-level cervical decompression procedures: a review of 750 consecutive cases. Spine 2012; 37: 174–178.
11. Oyama M., Hattori S., Moriwaki N. A new method of cervical laminoplasty. Centr Jpn J Orthop Traumatic Surg 1973; 16: 792–794.
12. Sasai K., Saito T., Akagi S. et al. Preventing C5 palsy after laminoplasty. Spine 2003; 28: 1972–1977.
13. Uematsu Y., Tokuhashi Y., Matsuzaki H. Radiculopathy after laminoplasty of the cervical spine. Spine 1998; 23: 2057–2062.
14. Yang S.C., Yu S.W., Tu Y.K. et al. Open-door laminoplasty with suture anchor fixation for cervical myelopathy in ossification of the posterior longitudinal ligament. J Spinal Disord Tech 2007; 20: 492–498.

Treatment of spondylogenic cervical myelopathy

A.O. Gushcha, M.D. Dreval', N.S. Kireeva, O.S. Korepina

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: cervical myelopathy, laminoplasty, cervical stenosis.

The study objective was to analyze the results of cervical laminoplasty in treatment of compressive cervical myelopathy and evaluate intraoperative risks and outcomes. Experience of surgical treatment of 30 patients (mean age of 59.4 years) with cervical stenosis complicated by myelopathy was analyzed. Hirabayashi laminoplasty was performed in 26 patients, and Kurokawa laminoplasty was performed in 4 patients. All patients were diagnosed with extensive spinal stenosis at the cervical level. The diagnosis was made based on the results of complex survey, including dynamic clinical and neurological examination, X-ray, CT, MRI, somatosensory evoked potentials (SSEPs), and transcranial magnetic stimulation (TMS). The Nurick scale, Japanese Orthopaedic

Association (JOA) score, and Recovery Rate scale were used to evaluate severity of myelopathy; the Visual Analog Scale was used to evaluate postoperative axial pain. The indications and contraindications for laminoplasty were determined. Early and long-term (> 3 years) outcomes of the clinical status and radiographic and neuroimaging indicators were evaluated. Laminoplasty, having a number of advantages, is the method of choice in the treatment of extensive spondylogenic cervical stenosis. Proper selection of patients based on clinical symptoms, assessment of the stenosis length, and data of neurological examination and neuroimaging enable achieving excellent outcomes of laminoplasty. The surgery is optimal for the older age group (> 60 years).

Контактный адрес: Древал Максим Дмитриевич – врач нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, асп. каф. нейрохирургии РМАПО. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-19; e-mail: drevalmax@mail.ru;

Гуца А. О. – зав. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, проф. кафедры РМАПО;

Киреева Н.С. – врач-невролог НКО ФГБНУ НЦН, асп. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН;

Корепина О.С. – врач-нейрофизиолог, науч. сотр. лаб. клинич. нейрофизиологии ФГБНУ НЦН.

Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств

А.И. Дамулина, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Когнитивные нарушения являются важной медико-социальной проблемой, связанной с высокой распространенностью этой патологии в популяции. В течение 5 лет после постановки диагноза умеренных когнитивных расстройств (УКР) у 46% больных развивается деменция. Актуальным методом нейровизуализации, хорошо зарекомендовавшим себя в изучении деменции, является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ). Проведение ВОМ в сочетании с нейropsychологическим исследованием пациентов позволяет уже на начальном этапе заболевания уточнить генез УКР и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, сосудистые когнитивные нарушения, воксель-ориентированная морфометрия, серое вещество, болезнь Альцгеймера, смешанная деменция, дисциркуляторная энцефалопатия.

Введение

Частота встречаемости деменции возрастает по мере увеличения возраста: от 2–3% в популяции до 65 лет и до 20–30% в возрасте 80 лет и старше [2]. Согласно данным Организации Объединенных Наций в 2010 г. 35,6 млн чел. в мире страдали от деменции, в России – 1,2 млн чел. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число людей с деменцией будет практически удваиваться каждые 20 лет и составит 65,7 млн в 2030 г. и 115,4 млн в 2050 г. [4]. Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. число пациентов с БА в мире составит около 106 млн чел. [4].

В 1984 г. МакКейном и соавт. разработаны критерии диагностики БА NINCDS–ADRDA (the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) [21]. В 1980-х гг. началось активное изучение генетических, нейровизуализационных и биологических маркеров заболевания. Стало актуальным изучение додементных когнитивных нарушений (КН), промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией. Для их характеристики в 1997 г. R. Petersen и соавт. был предложен термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) [25]. В 2011 г. рабочей группой NINCDS–ADRDA были пересмотрены критерии БА и в новую классификацию были добавлены критерии УКР, которые включали в себя: жалобы пациента на снижение когнитивных функций; объективные доказательства нарушения в одной или более когнитивных сферах, как правило, включающие нарушение памяти (при проведении нейропсихологического тестирования всех когнитивных сфер); сохранение независимости в повседневной жизни; отсутствие деменции и исключение другой причины когнитивного снижения [5]. В пятом издании Диагностического и статистического руководства

по ментальным расстройствам DSM5 используют другой термин – умеренное нейрокогнитивное расстройство, сопоставимый с диагнозом УКР [14].

Часто пациенты имеют другую сопутствующую патологию, которая может способствовать развитию когнитивного дефицита. Частота «чистой» БА, по данным аутопсийных исследований, варьирует от 21% до 56,5% в популяции [11, 15, 20, 33]. В популяционных исследованиях в США 45% составляет комбинация БА и сосудистого поражения, называемая смешанной деменцией [20]. Исследовательская группа NINDS-AIREN предпочитает термину смешанная деменция термин БА с цереброваскулярными заболеваниями, т.к., хотя комбинация БА и сосудистой патологии является наиболее частой, БА также может протекать совместно с другими патологическими процессами. Диагноз смешанной деменции ставится, когда снижение когнитивных функций нарушает повседневную активность и является следствием существования подтвержденных клинически или нейровизуализационно БА и цереброваскулярной патологии. В настоящее время нет общепринятых и утвержденных посмертных критериев диагностики смешанной деменции, поэтому истинная распространенность ее остается неизвестной [16]. В среднем большинство эпидемиологических исследований оценивают распространенность смешанной деменции в популяции в диапазоне от 20 до 40% [37].

Цереброваскулярные заболевания и без сочетания с БА могут вызывать УКР, при которых могут снижаться различные когнитивные функции. Распространенность КН сосудистого генеза составляет, по данным Канадского исследования, 5% у лиц старше 65 лет [29]. Часто сосудистые когнитивные нарушения развиваются постепенно: или вследствие нарастания количества корковых/подкорковых инфарктов, или за счет прогрессирующего разрежения белого вещества (лейкоареоза) [3]. Характер КН сосудистого генеза несколько отличается от КН при БА. У пациентов

с КН сосудистого генеза память может долгое время оставаться относительно сохранной, и в большей степени страдает так называемая «исполнительная функция». В то время как БА обычно характеризуется ранними и выраженными нарушениями кратковременной памяти и усвоения новой информации, и лишь позднее появляются и прогрессируют изменения в других когнитивных сферах [23, 24].

По результатам длительных клинических исследований [28, 35], в течение 5 лет после постановки диагноза УКР у 46% больных развилась деменция. Информированность о УКН и ранняя постановка диагноза очень важны, т.к. УКР является потенциально курабельным состоянием, многие из факторов риска и течение самого заболевания могут быть скорректированы вовремя начатой терапией, в связи с чем несомненно важна важность раннего выявления лиц с когнитивными расстройствами, не достигающими стадии деменции. Поэтому в настоящее время много исследований направлено на поиски диагностических маркеров умеренных когнитивных нарушений. Актуальным методом нейровизуализации, зарекомендовавшим себя в изучении деменции, является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ). ВОМ представляет собой процедуру сравнения объемов серого вещества между двумя группами пациентов. В основе данной модели лежит трехступенчатая процедура выравнивания, т.е. наложения каждого МРТ-среза на соответствующее сканированное изображение [5]. Метод ВОМ стал широко использоваться в исследовании и диагностике когнитивных нарушений при БА. Для пациентов с БА была характерна значительная атрофия медиальных височных долей, включая гиппокамп, а также миндалевидных тел [10, 13, 17, 26, 31, 32]. G. Frisoni и соавт. [12] было обследовано 29 пациентов с БА и 26 здоровых добровольцев. Атрофические изменения при БА были найдены в гиппокампах и миндалевидных телах. Одновременно наблюдалась атрофия височной и поясной извилин, предклинья, островной коры головного мозга, хвостатых ядер и лобных долей [12]. ВОМ позволяет обнаружить атрофию медиальной височной доли уже в продромальной стадии БА [18, 24]. G. Karas и соавт. [17] исследовали 33 пациента с БА, 22 – с амнестическими УКР и 14 здоровых лиц. У пациентов с БА и амнестическими УКР было выявлено уменьшение объема серого вещества в медиальной височной доле, островке и таламусе по сравнению с группой контроля. При сравнении пациентов 1 и 2 групп пациенты с амнестическими УКР имели больший объем серого вещества в теменной области и в поясной извилине, чем пациенты с БА [17].

В единичных исследованиях метод ВОМ стал применяться и при изучении сосудистых когнитивных нарушений. Большой вклад в развитие этой области был внесен группой ученых из Китая – С. Li, J. Wang и др. В 2011 г. С. Li и соавт. было обследовано 9 пациентов с подкорковой сосудистой деменцией: изменения серого вещества при ВОМ-анализе отмечались в таламусе, теменной доле, лобной и височной долях [19]. В 2012 г. группой этих же ученых было исследовано 26 пациентов с УКР сосудистого генеза и 28 здоровых пациентов составили группу контроля. Была обнаружена атрофия лобной (верхней и средней лобной извилин и медиальной префронтальной коры) и височной (верхняя и нижняя височные извилины), таламуса и хвостатого ядра [36].

В 2012 г. E. Quinque и соавт. было обследовано 20 пациентов с УКР сосудистого генеза и 25 здоровых добровольцев.

Проведенный ВОМ анализ показал уменьшение серого вещества в лобных отделах [27].

Суммируя полученные данные, можно сказать, что КР сосудистого генеза в целом характеризуются уменьшением серого вещества в лобных и височных долях, а также таламусе и хвостатом ядре, однако данные еще во многом противоречивы.

Целью нашего исследования явилось изучение нейропсихологического профиля, а также изменений в белом и сером веществе у больных с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза с помощью метода ВОМ.

Материалы и методы

В Научном центре неврологии было обследовано 56 пациентов и 9 здоровых лиц. У всех пациентов были диагностированы УКР (субъективные жалобы пациента на нарушение когнитивных функций; отсутствие объективных данных по критериям DSM-IV, свидетельствующих о наличии деменции; 0,5 баллов и менее – по Клинической рейтинговой шкале деменции; от 17 до 25 баллов – по Монреальской шкале оценки когнитивных функций; отсутствие выраженных нарушений в повседневной жизни). Были исключены иные заболевания ЦНС (включая инсульт), которые могли бы привести к возникновению КН. В исследование не были включены пациенты с заболеваниями щитовидной железы, витаминной недостаточностью (В12, фолаты), травмами головного мозга, психическими, системными заболеваниями, рассеянным склерозом, инфекционными заболеваниями ЦНС (опухолями, эпилепсией, интоксикациями (алкогольная болезнь и др.), а также другими дегенеративными заболеваниями, кроме БА; с грубыми речевыми нарушениями. Всем пациентам проводилась оценка соматического и неврологического статуса, анализировался анамнез заболевания и анамнез жизни, проводилось нейропсихологическое обследование. Применялись следующие методики: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) [22], методика запоминания 10 слов [33], методика опосредованных ассоциаций [6], таблицы Шульте [1].

Каждому пациенту было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия). Для определения морфологических изменений объема вещества головного мозга у пациентов проводился воксель-ориентированный морфометрический анализ структурных изображений, которые были получены с помощью последовательности T1-MPR. Процедура обработки T1-взвешенных изображений проводилась с помощью пакета SPM 8 в программе Matlab 17 и включала в себя этапы нормализации полученных результатов в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institutetemplate), сегментации на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость при помощи алгоритма Dartel. Чтобы нивелировать индивидуальные особенности строения и провести групповой анализ, перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing») с изотропией Гауссера ядра 8 мм полной ширины на полувысоте. Расчет общего объема серого вещества производился при помощи утилиты Easy Volumes. Результаты представлены в виде медианы и квартилей. Для ВОМ-

анализа различий объема серого вещества головного мозга в двух группах был использован критерий Манна-Уитни, для корреляции между объемом серого вещества и различными признаками – корреляционный анализ. Для визуализации результатов ВОМ, вывода данных статистического анализа и локализации координат использовалась программа xjView. Для определения объемов серого вещества в зонах интереса были наложены следующие маски: миндалевидное тело левое (Л), правое (П); хвостатое ядро Л,П; клин Л,П; покрышечная часть нижней лобной извилины Л,П; глазничная часть нижней лобной извилины Л,П; треугольная часть нижней лобной извилины Л,П; средняя лобная извилина Л,П; верхняя лобная извилина Л,П; гиппокамп Л,П; парагиппокампальная извилина Л,П; язычная извилина Л,П; островок Л,П; таламус Л,П; верхняя височная извилина Л,П; средняя височная извилина Л,П; нижняя височная извилина Л,П; бледный шар Л,П; скорлупа Л,П; прецентральная извилина Л,П; дополнительное моторное поле Л,П; верхняя теменная доля Л,П; нижняя теменная доля Л,П. После чего полученные объемы серого вещества в вокселях были переведены в проценты по отношению к общему объему серого вещества и с помощью критерия Манна-Уитни было проведено сравнение полученных значений.

Для определения взаимосвязи между нейропсихологическими и клиническими данными со степенью изменения серого вещества головного мозга был использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

При анализе полученных данных все пациенты с УКР были разделены на следующие группы в зависимости от генеза УКР:

- 37 пациентов с УКР и дисциркуляторной энцефалопатией (по анамнестическим данным и результатам МРТ головного мозга сосудистых изменений головного мозга в виде лейкоареоза и/или лакунарных инфарктов); >7 баллов по шкале Хачинского;
- 8 пациентов с УКР смешанного генеза (имеющих при подробном обследовании, по данным МРТ, как сосудистый, так и дегенеративный компоненты);
- 13 пациентов с УКР дегенеративного генеза; по данным МРТ, отмечалось отсутствие изменений вещества головного мозга или наличие атрофии височных отделов головного мозга; <7 баллов по шкале Хачинского;
- 9 пациентов составили группу контроля.

Результаты

В начале проведения нейровизуализационной оценки пациентов у всех испытуемых была произведена оценка объемов серого вещества в вокселях. Результаты представлены в табл. 1.

таблица 1: Сравнение общего объема серого вещества в 4 группах.

Показатели	Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	Группа нормы	Группа УКР смешанного генеза	Группа УКР дегенеративного генеза
Муж/жен %	19/18 51,4/48,7	5/4 55,6/44,4	7/1 87,5/12,5	8/5 61,5/38,5
Возраст, лет	68,5±8,2	66,1±9,5	72,3±7,3	69,8±8,0
Объем серого вещества, воксели	192178 [182488; 207588,5]	188795 [178129,5; 202234,5]	179087 [172398; 191353,75]	192355 [177109; 208595]




При сравнении групп по возрасту при помощи критерия Манна-Уитни значимых различий получено не было (УКР сосудистого генеза/УКР смешанного генеза $p=0,215$; УКР сосудистого генеза/УКР дегенеративного генеза $p=0,739$; УКР дегенеративного генеза/УКР смешанного генеза $p=0,345$; УКР сосудистого генеза/группа нормы $p=0,428$; УКР дегенеративного генеза/группа нормы $p=0,348$; УКР смешанного генеза/группа нормы $p=0,135$).

При сравнении групп по полу при помощи критерия хи-квадрат Пирсона значимых различий также не было получено (УКР сосудистого генеза/УКР смешанного генеза $p=0,659$; УКР сосудистого генеза/УКР дегенеративного генеза $p=0,569$; УКР дегенеративного генеза/УКР смешанного генеза $p=0,659$; УКР сосудистого генеза/группа нормы $p=0,073$; УКР дегенеративного генеза/группа нормы $p=0,858$; УКР смешанного генеза/группа нормы $p=0,350$).

Для более подробного анализа и определения точного объема серого вещества в интересующих зонах головного мозга были наложены маски. При помощи теста Манна-Уитни было проведено сравнение зон интереса между группами пациентов, по результатам которого у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с группой контроля отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области: обеих нижних теменных долек; левой прецентральной извилины; правой нижней лобной извилины. У пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с пациентами с УКР смешанного генеза отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области средних и верхних лобных извилин, больший объем серого вещества отмечался в обоих миндалевидных телах; гиппокампах. У пациентов в группе с УКР дегенеративного генеза в сравнении с пациентами с УКР сосудистого генеза отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области: миндалевидных тел; хвостатых ядер; гиппокампов. У пациентов с УКР сосудистого генеза по сравнению с пациентами с УКР дегенеративного генеза отмечался статистически значимый меньший объем серого вещества в области правой верхней лобной извилины. Результаты представлены в табл. 2.

Отмечались статистически значимые прямые корреляции теста на ассоциативную память с объемом левого хвостатого ядра ($r=0,282$, $p=0,024$), левой нижней височной извилиной ($r=0,311$, $p=0,012$), субтеста МоСа на непосредственное воспроизведение 5 слов с левой нижней височной извилиной ($r=0,268$, $p=0,05$). Отсроченное воспроизведение 10 слов прямо коррелировало с глазничными частями правой ($r=0,265$, $p=0,030$) и левой нижних лобных извилин ($r=0,257$, $p=0,035$). Отмечались статистически значимые прямые корреляции субтеста МоСа на зрительно-пространственные функции с объемом орбитальных частей правой ($r=0,256$, $p=0,037$) и левой глазничных

таблица 2: Результаты сравнения регионов интереса пациентов в группах и области наложения масок в регионах интреса.

Процентное отношение объема заданной области от общего объема серого вещества, Манн-Уитни	Прецентральная извилина Л		Нижняя теменная долька П		Нижняя теменная долька Л		Треугольная часть нижней лобной извилины П	
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	1,163 [1,124; 1,257]		0,584 [0,561; 0,614]		1,127 [1,085; 1,180]		0,824 [0,789; 0,881]	
Группа контроля	1,260 [1,224; 1,318]		0,621 [0,585; 0,676]		1,175 [1,156; 0,120]		0,876 [0,840; 0,930]	
Z	-2,783		-2,451		-2,174		-2,146	
p	0,005		0,014		0,030		0,032	
								
	Минда-левидное тело Л	Минда-левидное тело П	Средняя лобная извилина Л	Средняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина Л	Гиппокамп П	Гиппокамп Л
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	2,261 [2,206; 2,332]	2,428 [2,349; 2,518]	1,716 [1,665; 1,788]	1,595 [1,546; 1,657]	0,693 [0,643; 0,725]	0,681 [0,660; 0,714]
Группа УКР смешанного генеза	0,158 [0,132; 0,183]	0,138 [0,130; 0,149]	2,36257 [2,343; 2,402]	2,540 [2,468; 2,566]	1,812 [1,773; 1,826]	1,666 [1,622; 1,698]	0,634 [0,576; 0,705]	0,635 [0,523; 0,684]
Z	-2,487	-2,005	-2,391	-2,391	-2,230	-2,358	-2,070	-2,743
p	0,013	0,045	0,017	0,017	0,026	0,018	0,038	0,006
								
	Минда-левидное тело Л	Минда-левидное тело П	Хвостатое ядро Л	Хвостатое ядро П	Верхняя лобная извилина П	Гиппокамп Л	Гиппокамп П	
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	0,655 [0,56; 0,733]	0,629 [0,534; 0,728]	1,716 [1,665; 1,788]	0,681 [0,660; 0,714]	0,693 [0,643; 0,725]	
Группа УКР дегенеративного генеза	0,157 [0,144; 0,170]	0,127 [0,120; 0,147]	0,571 [0,527; 0,612]	0,578 [0,56; 0,596]	1,809 [1,726; 1,914]	0,613 [0,585; 0,645]	0,622 [0,571; 0,662]	
Z	-3,275	-3,005	-2,661	-2,220	-2,024	-3,029	-3,005	
p	0,001	0,003	0,008	0,026	0,043	0,002	0,003	
								

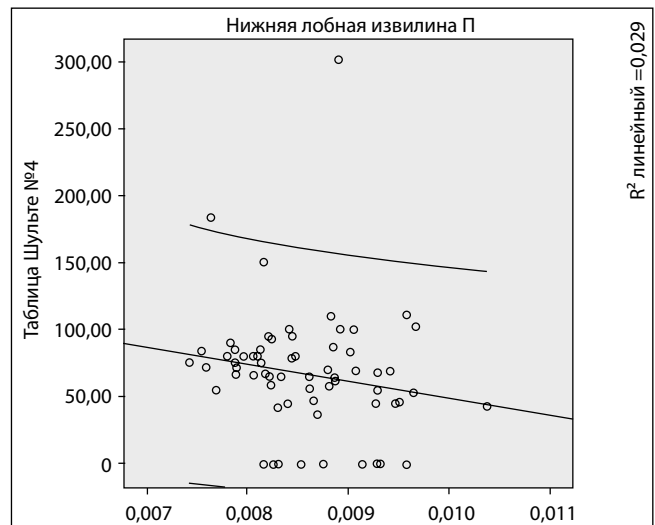
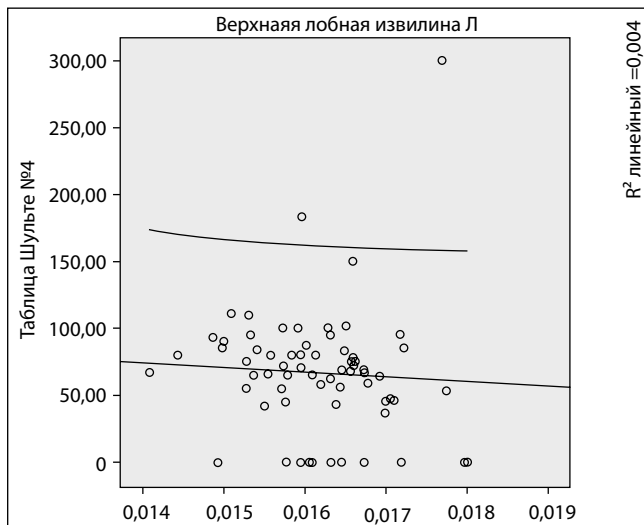
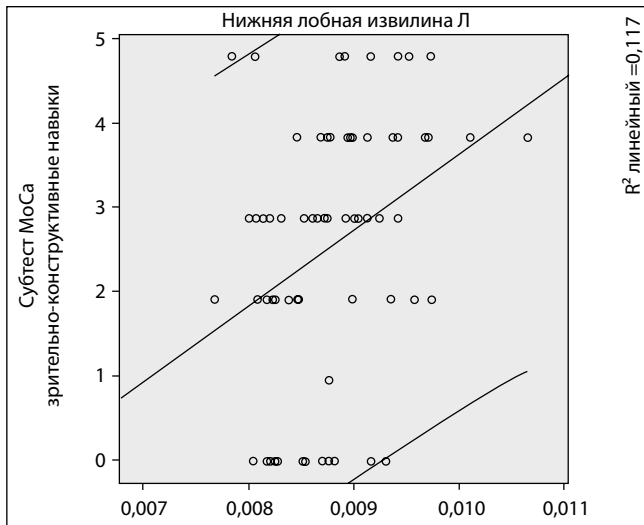


рис. 1: Корреляции между динамическими и зрительно-пространственными функциями с объемом серого вещества лобных долей.

частей нижних лобных извилин ($r=0,364$, $p=0,02$). Отмечались статистически значимые обратные корреляции попыток по таблицам Шульце с объемами треугольной части правой ($r=-0,272$, $p=0,026$) и левой ($r=-0,270$, $p=0,027$) нижних лобных извилин, левой верхней лобной извилиной ($r=-0,246$, $p=0,045$) (рис. 1).

Обсуждение

Пациенты с УКР различного генеза характеризуются нарушением когнитивных функций в различных сферах.

Проведенное исследование показало статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с другими группами в средних, верхних и нижних лобных извилинах (больше в правом полушарии), нижних теменных долях, левой затылочной доле, левой прецентральной извилине. Фронтальная атрофия проявляется нарушением исполнительных функций, замедлением обработки информации. Атрофия затылочной области левого полушария может быть вторичным следствием нарушения длинных ассоциативных волокон, атрофия в области мозолистого тела

– комиссуральных волокон вследствие сосудистого поражения. Теменные доли играют важную роль в процессе обработки информации. При поражении нижних отделов теменных извилин наблюдаются нарушения в зрительно-конструктивной деятельности, которые легко обнаружить в пробах на рисование (или копирование) различных объектов, синдром поражения третичных височно-теменно-затылочных отделов коры, которые обеспечивают симультанный (одновременный) анализ и синтез на более высоком надмодальностном уровне («квазипространственном» по Лурия). Это подтверждают найденные статистически значимые корреляции тестов на динамические и зрительно-пространственные функции с объемом лобных долей.

Нарушение динамики психических процессов связаны с повреждением первого функционального блока по А.Р. Лурия, т.е. с повреждением ретикулярной формации головного мозга или ее связей с вышележащими структурами, играющими решающую роль в активации коры, в регуляции ее активности. Обширное поражение мозга приводит к значительному повреждению структур ретикулярной формации и/или связанных с ней подкорковых ядер, резкому снижению тонуса коры, значительному сни-

жению скорости проведения нервного импульса, следствием чего является снижение скорости выполнения заданий, продуктивности работы, неравномерный эффект выполнения заданий, когда больному трудно сосредоточиться, и он часто отвлекается во время занятий [8].

Статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группах с УКР дегенеративного и смешанного генеза в области миндалевидных тел и гиппокампов согласуется с данными других авторов о поражении амигдаларно-гиппокампального комплекса даже в продромальной стадии БА. В этой связи следует заметить, что гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способные к надежному и долговременному хранению структурированных знаний [7]. Атрофия височных извилин в этих группах тесно

связана с нарушением обработки слуховой информации. Пациенты показывают меньшие результаты по тестам на слухоречевую память. Атрофия хвостатых ядер при БА демонстрирует вовлечение стриарной системы в нейрофибрилярные изменения. Поражение хвостатых ядер говорит о нарушении целостности подкорковых связей. Нарушения памяти, связанные с поражением дорсолатеральной префронтальной коры и хвостатого ядра, характеризуются нарушением запоминания при относительной сохранности способности узнавания.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что актуальным методом нейровизуализации при изучении когнитивных нарушений является воксель-ориентированная морфометрия. Проведение ВОМ в сочетании с нейропсихологическим исследованием пациентов позволяет уже на додементном периоде заболевания уточнить генез умеренных когнитивных расстройств и, таким образом, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей методики ВОМ и внедрение ее в широкую клиническую практику для усовершенствования методов диагностики КР различного генеза.

Список литературы

1. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая психопсихология: руководство для врачей и клинических психологов. М.: Изд-во Московского психолого-социального института, 2006. 624 с.
2. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М., 2012. 19 с.
3. Дамулина А.И., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга. Фарматека. 2014; 10: 63–69.
4. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. ВОЗ; Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. 2013: 2–8.
5. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н. и др. Воксель-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2007; 1 (4): 36.
6. Леонтьев А. Развитие памяти. Москва: Государственное медико-педагогическое издательство, 1931: 82–99.
7. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2012; 6 (3): 53–61.
8. Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2010; 4 (3): 4–10.
9. Alberta M., De Kosky S., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7 (3): 270–279.
10. de Leon M., Golomb J., Convit A. et al. Measurement of medial temporal lobe atrophy in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1993 Jan 9; 341 (8837): 125–126.
11. Fernando M., Ince P. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004; 226 (1–20): 13–17.
12. Frisoni G., Testa C., Zorzan A. et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec; 73 (6): 657–664.
13. Horinek D., Varjassyova A., Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdala volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 May; 20 (3): 273–277.
14. <http://www.dsm5.org>
15. Jellinger K. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer Dement* 2007; 3 (1): 40–53.
16. Jellinger K., Attems J. Neuropathological evolution of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257 (1–2): 80–87.
17. Karas G., Scheltens P., Rombouts S. et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004 Oct; 23 (2): 708–716.
18. Kordower J., Chu Y., Stebbins G. et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001 Feb; 49 (2): 202–213.
19. Li C., Du H., Zheng J. et al. A voxel-based morphometric analysis of cerebral gray matter in subcortical ischemic vascular dementia patients and normal aged controls. *Int J Med Sci*. 2011; 8 (6): 482–486.
20. Lim A., Tsuang D., Kukull W. et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (5): 564–569.
21. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34: 939–944.
22. Nasreddine Z., Phillips N., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53 (4): 695–699.
23. Nyenhuis D., Gorelick P.B.: Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J of the American Geriatrics Society* 1998, 46: 1437–1448.
24. Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar; 25 (3): 303–310.
25. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999; 56 (3): 303–308.

26. Pihlajamäki M., Jauhiainen A., Soininen H. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*, 2009 Apr; 6 (2):179–185.
27. Quinque E., Arélin K., Dukart J. Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Oct; 32 (10):1869–1878.
28. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–495.
29. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian study of health and aging. *Neurology*. 2000; 54: 447–4451.
30. Rosen W., Mohs R., Davis K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 1356–1364.
31. Scheltens P., Leys D., Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1992 Oct; 55 (10): 967–972.
32. Schmidt-Wilcke T., Poljansky S., Hierlmeier S. et al. Memory performance correlates with grey matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls – a voxel based morphometry study. *Neuroimage* 2009 Oct 1; 47 (4): 1914–1920.
33. Schneider J., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69 (24): 2197–2204.
34. Starkstein S.E., Sabe S., Vasquez S. et al.: Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 1996, 7: 408–414.
35. Wentzel C., Rockwood K. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001 Aug 28; 57 (4): 714–716.
36. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44758.
37. Zekry D., Hauw J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (8): 1431–1438.

Significance of voxel-based morphometry in studying mild cognitive impairments

A.I. Damulina, R.N. Konovalov, A.S. Kadykov

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: mild cognitive impairments, vascular cognitive impairments, voxel-based morphometry, gray matter, Alzheimer disease, mixed dementia, dyscirculatory encephalopathy.

Cognitive impairments are an important medical and social problem associated with a high prevalence of this disease in the population. 46% of patients develop dementia within 5 years after the diagnosis of mild cognitive impairments (MCIs). Voxel-based morphometry (VBM) is a modern neuroimaging tech-

nique well-proven in studying dementia. VBM in a combination with neuropsychological examination of patients enables clarifying the genesis of mild cognitive impairments (MCIs) and predicting further development of the disease as early as the initial stage of the pathology.

Контактный адрес: Дамулина Анна Игоревна – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, e-mail: damulinaanna@gmail.com;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кадыков А.С. – рук. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Опыт экспериментального моделирования болезни Гентингтона

А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский,
Р.М. Худоерков, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) является аутосомно-доминантным нейродегенеративным заболеванием и характеризуется хореическим гиперкинезом, снижением когнитивных функций, поведенческими расстройствами и прогрессирующей гибелью нейронов, поражающей, прежде всего, стриатум. В силу фатального характера БГ актуальным является поиск эффективных методов ее лечения, для чего требуется разработка экспериментальных моделей данного заболевания. Такая модель может быть создана с помощью 3-нитропропионовой кислоты (3-НПК) – нейротоксина, вызывающего характерные изменения моторики и ухудшение памяти у животных в результате индукции окислительного стресса, нарушения глутатионовой защиты и поражения клеток полосатого тела. БГ у крыс моделировалась хроническим введением 3-НПК внутривентрикулярно, ежедневно в течение 17 дней. Системное введение низкой дозы 3-НПК (10 мг/кг) вызывало гиперактивность животных в «открытом поле» (включая избыточность движений как аналог гиперкинезов) и не оказывало влияния на поведение животных в Х-лабиринте. Напротив, при введении токсической дозы 3-НПК (20 мг/кг) крысы демонстрировали значительное снижение двигательной активности и ослабление когнитивных функций во время поведенческих исследований. Гистопатологический анализ выявил повреждение и гибель нейронов и снижение экспрессии дофаминергических маркеров (тирозингидроксилазы и мембранного переносчика дофамина) в стриатуме. Также обнаружили глиотоксическое действие 3-НПК в стриатуме, подтвержденное иммуногистохимическим окрашиванием на астроцитарные белки: GFAP, глутаминсинтазу и аквапорин-4. Данная модель БГ может быть полезной для тестирования новых экспериментальных видов терапии на различных стадиях нейродегенерации «гентингтоновского» типа, в т.ч. основанных на клеточной нейротрансплантации.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, 3-нитропропионовая кислота, экспериментальное моделирование, нарушения поведения и памяти, стриатум, гибель нейронов, глиотоксичность.

Болезнь Гентингтона – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, вызванное полиглутамин-кодирующей мутацией в гене *HTT* [2, 17]. Мутантная форма белка гентингтина характеризуется патологически увеличенным числом копий глутаминовых остатков, что придает белку токсические свойства и приводит к нарушению митохондриальных функций, эксайтоксичности, окислительному повреждению мембран нейронов и их гибели [14]. При БГ специфической «мишенью» патологического процесса являются среднешипиковые ГАМК-ергические нейроны стриатума, а в развернутых стадиях болезни дегенерации подвергаются и глутаматергические пирамидальные нейроны коры мозга, преимущественно IV, V и VI слоев коры [35]. Прогрессирующая гибель нейронов сопровождается двигательными нарушениями (хорея, дистония, миоклонии, расстройства походки и др.), деменцией подкоркового типа (что нередко в дебюте болезни принимают за возрастные изменения в когнитивной сфере) и аффективно-поведенческими расстройствами [1, 2].

Для изучения патогенеза и способов терапии БГ используются модели на животных, которые можно разделить на генетические (трансгенные) и негенетические. Негенетические модели основаны, главным образом, на использовании избирательных токсинов, одним из которых является 3-нитропропионовая кислота (3-НПК). Механизм действия 3-НПК основан на необратимом ингибировании сукцинатдегидрогеназы в митохондриальной цепи переноса электронов (комплекс II) в клетках мозга с особой тропностью к нейронам стриатума [6, 7, 16]. Это приводит к на-

рушению метаболизма глюкозы, снижению синтеза АТФ, а также образованию активных форм кислорода [5, 18, 29]. Указанные метаболические нарушения в нейронах сопровождаются эксайтоксичностью, которая подразумевает гиперактивацию NMDA-рецепторов, избыточное поступление ионов Ca^{2+} внутрь клетки и усиление окислительного стресса [4, 16].

3-НПК проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и может вводиться лабораторным животным системно – в отличие от хинолиновой кислоты, также используемой в моделировании БГ, но не проникающей через ГЭБ [12, 30, 37]. Системное введение 3-НПК позволяет более точно обеспечивать суточную дозировку с учетом массы экспериментального животного, что позволяет варьировать степень поражения нейронов стриатума и характер неврологических нарушений [7, 13, 23, 27]. Данная модель способна имитировать как гипокинетические, так и гиперкинетические симптомы БГ в зависимости от режима введения 3-НПК [10].

Материалы и методы

Работа была проведена на крысах-самцах линии Wistar, возрастом 3–4 месяца (n=21). Животные содержались в виварии института при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для получения экспериментальной модели БГ использовали 3-НПК (Sigma), которую растворяли в физиологическом растворе и конечное значение pH доводили до 7,4 с помощью 5N NaOH. Инъекции 3-НПК осуществляли внутривенно, ежедневно, в течение 17 дней. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: 1) крысы, получавшие физиологический раствор (контроль); 2) крысы, получавшие 3-НПК в дозе 10 мг/кг; 3) крысы, получавшие 3-НПК в дозе 20 мг/кг. Изучение фенотипических изменений проводили с использованием комплекса поведенческих методик, включающего: 1) тестирование двигательной активности и ориентировочного поведения в «открытом поле» (при проведении теста в течение 3 мин учитывали общее количество пересеченных квадратов и количество стоек); 2) тест в приподнятом крестообразном лабиринте. В последнем тесте крысу помещали индивидуально на конце одного из открытых рукавов лабиринта, головой от центральной площадки. Время, затраченное животным для перехода с конца открытого рукава в один из закрытых рукавов, было обозначено как исходное время задержки латентного периода (ЛП). Крысам разрешили исследовать лабиринт в течение 30 с после записи ЛП, затем возвращали в домашнюю клетку. Тестирование ЛП проводили на 12-й и 13-й дни эксперимента [19].

Фиксирование и анализ поведенческих экспериментов проводили с помощью системы видеонаблюдения за поведением животных Any-maze. Данные обрабатывали в программе Statistica 7.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорный тест Фишера (Fisher LSD) для выявления различий между показателями контрольной группы и группы сравнения по дням эксперимента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

По окончании экспериментов животных усыпляли хлороформом, затем их декапитировали и извлекали мозг.

Для иммуноморфологического исследования были взяты животные, получавшие 3-НПК в дозе 10 мг/кг ($n=6$), и животные, получавшие 20 мг/кг ($n=4$) через 3 недели после введения токсина, а также интактные крысы ($n=4$). Образцы мозга фиксировали в нейтральном формалине (24 ч) и проводили через растворы этанола и хлороформа для заливки в парафин. Фронтальные парафиновые срезы в области стриатума толщиной 7 мкм готовили на микротоме Leica SR2000. Исследовали локализацию маркерных белков дофаминергических структур – тирозингидроксилазы (TH, ключевого фермента синтеза дофамина) и мембранного переносчика дофамина (DAT). В астроцитах исследовали локализацию кислого глиофибрилярного белка (GFAP) – специфического белка цитоскелета астроглии, глутаминсинтетазы (GS) – фермента глутамин-глутаматного цикла, участвующего в регуляции внеклеточного содержания глутамата, и аквапорина-4 (AQP4) – белка водных каналов, локализованного в области контакта концевых ножек астроглии с сосудами. Кроме того, для выявления изменений нейронов стриатума срезы окрашивали крезиловым фиолетовым.

Для иммуногистохимического окрашивания использовали авидинпероксидазную и флуоресцентную методики в соответствии с протоколами производителя (Sigma). Для демаскировки антигенов срезы нагревали в микроволновой печи (600 W, 5 мин) в цитратном буфере (pH=6,0).

Локализацию TH, DAT и GFAP выявляли при помощи моноклональных кроличьих антител (Sigma), используя для визуализации связывания вторичные козы антитела, конъюгированные с биотином, и авидинпероксидазу. В качестве хромогена применяли 3,3-диаминобензидин, с интенсификацией окраски хлоридом кобальта (набор SigmaFast). Иммунофлуоресцентным методом исследовали совместную локализацию GFAP и AQP4, а также GFAP и GS, используя меченые флуорохромом Cy3 мышинные антитела к GFAP и кроличьи антитела к GS или AQP4, связывание которых выявляли при помощи конъюгированных с FITC козьих антител, выработанных против иммуноглобулинов кролика. Препараты изучали и фотографировали под флуоресцентным микроскопом Nikon Eclipse Ni-u с соответствующим набором фильтров (Cy3, FITC), используя камеру Nikon DS-Qi1. Для исследования в светлом поле применяли микроскоп Leica DMLB с цветной камерой Leica DC-300.

Результаты

Системное введение 3-НПК приводило к разнонаправленному изменению двигательной активности и исследовательского поведения экспериментальных животных в открытом поле по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

У животных с хроническим введением 3-НПК в дозе 10 мг/кг к 4-му дню эксперимента наблюдалось значительное увеличение скорости передвижения и количества пересеченных квадратов, а также увеличение числа стоек в «открытом поле». При этом в движениях крыс появилась некоторая избыточность и «вычурность» (аналог гиперкинезов), особенно ярко проявляющаяся в движениях задних конечностей и головы. Начиная с 4-го дня, двигательная активность оставалась на высоком уровне, достигнув своего плато.

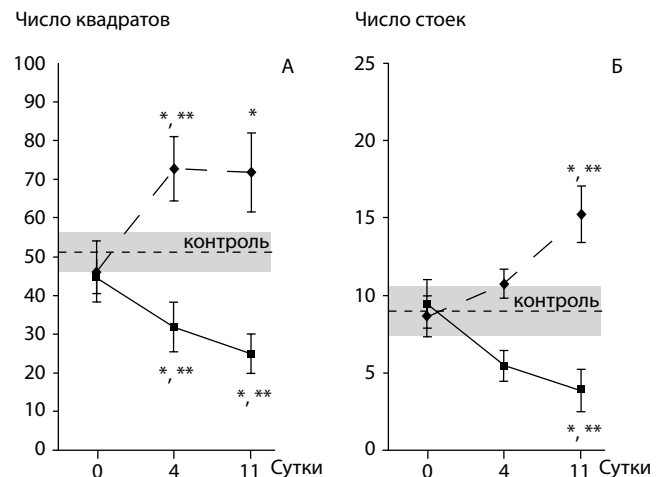


рис. 1: Изменение горизонтальной (А) и вертикальной (Б) двигательной активности крыс в «открытом поле».

По оси ординат: число пересеченных квадратов (А), число стоек (Б); по оси абсцисс: дни эксперимента. Точки данных – средние значения, разброс – стандартная ошибка среднего. Пунктирная линия – доза 10 мг/кг, сплошная линия – доза 20 мг/кг. Среднее значение для контрольной группы показано частым пунктиром. Разброс (стандартная ошибка среднего) приведен в виде серого прямоугольника.

* $p < 0,05$, ANOVA, Post-hoc Fisher LSD test, отличия от дня начала эксперимента;

** $p < 0,05$, ANOVA, Post-hoc Fisher LSD test, отличия от контрольной группы.

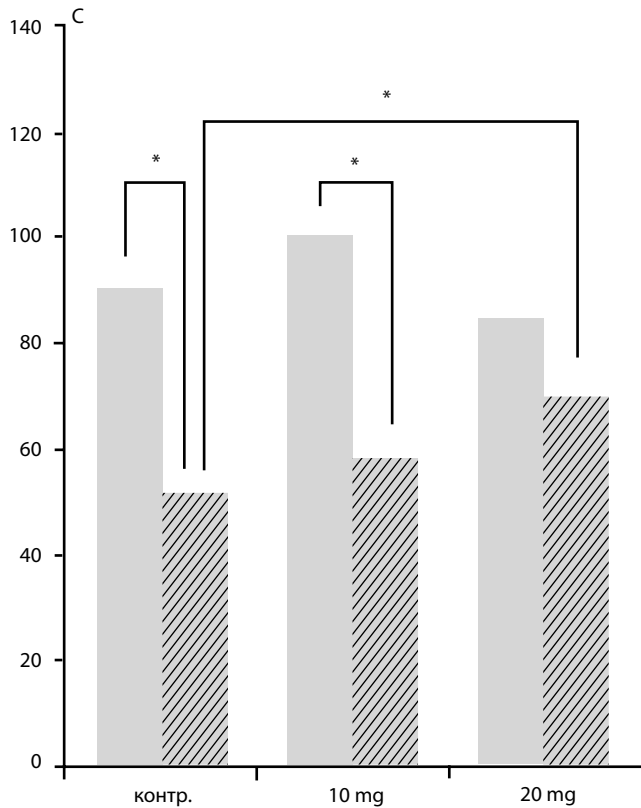


рис. 2: Изменение латентного периода обнаружения закрытого рукава лабиринта. По оси ординат: время (с); по оси абсцисс: столбики со сплошным окрашиванием – 12-й день эксперимента, с градиентным – 13-й день эксперимента. Различия достоверны при $p \leq 0,05$; + – различия с первым предъявлением, * – различия между группами.

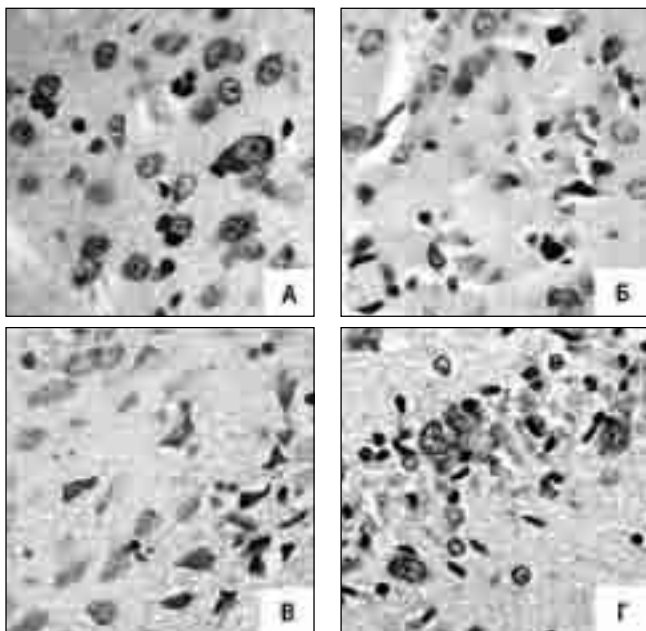


рис. 3: Изменения нейронов в дорсолатеральной области стриатума и гиппокампе крыс, получавших внутривбрюшинные инъекции 3-НПК. А – intactные животные; Б – 3-НПК в дозе 10 мг/кг; В (стриатум) и Г (поле СА1 гиппокампа) – 3-НПК в дозе 20 мг/кг. Окраска крезильовым фиолетовым, увеличение объектива $\times 40$.

Напротив, крысы с хроническим ведением 3-НПК в дозе 20 мг/кг поступательно снижали двигательную активность в «открытом поле», как горизонтальную, так и вертикальную. У животных наблюдалось ухудшение моторной координации, их походка приобрела «стелющийся» характер, снизилась скорость передвижения. Эти моторные особенности особенно отчетливо наблюдались при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте.

Тест на пространственную память в приподнятом крестообразном лабиринте показал, что по сравнению с контрольными животными хроническое введение 10 мг/кг 3-НПК не изменило разность ЛП перехода в закрытый рукав между первым и повторным помещением крыс в лабиринт, тогда как хроническое введение 3-НПК в дозе 20 мг/кг эту разницу значительно уменьшило (рис. 2). Такие данные свидетельствуют об ухудшении сохранения памятного следа у крыс, получавших более высокую дозу токсина.

Гистологическое исследование показало, что под действием 3-НПК происходит повреждение стриатных нейронов. На срезах, окрашенных крезильовым фиолетовым, в дорсолатеральной области стриатума наблюдали многочисленные сморщенные гиперхромные нейроны с неразличимыми ядрами, а также гипохромные нейроны. Дегенеративные изменения были отмечены как в средних нейронах хвостатого ядра, составляющих основную популяцию клеток стриатума и являющихся преимущественно ГАМК-ергическими, так и в крупных, редко расположенных холинергических нейронах. Кроме того выявляли выраженный отек сосудов и клеток (рис. 3). Эти изменения были отмечены у всех животных, получавших нейротоксин, но их степень значительно варьировала. Визуально отмечалось снижение плотности нейронов и количества ядер

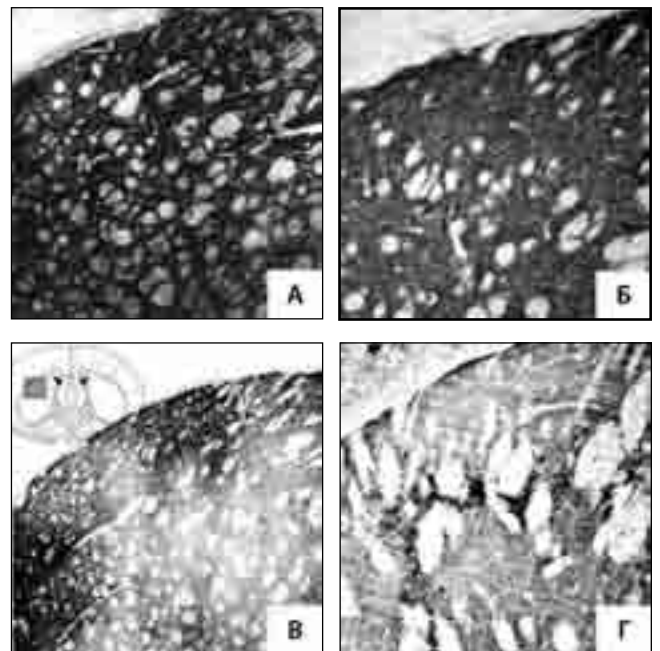


рис. 4: Изменения дофаминергической иннервации стриатума под действием 3-нитропропионой кислоты.

Слева на В показана схема, демонстрирующая область исследования на фронтальном срезе. А, В – локализация TH (А – контроль, В – 3-НПК в дозе 10 мг/кг); Б, Г – локализация DAT (Б – контроль, Г – 3-НПК в дозе 10 мг/кг). Увеличение объектива $\times 10$.

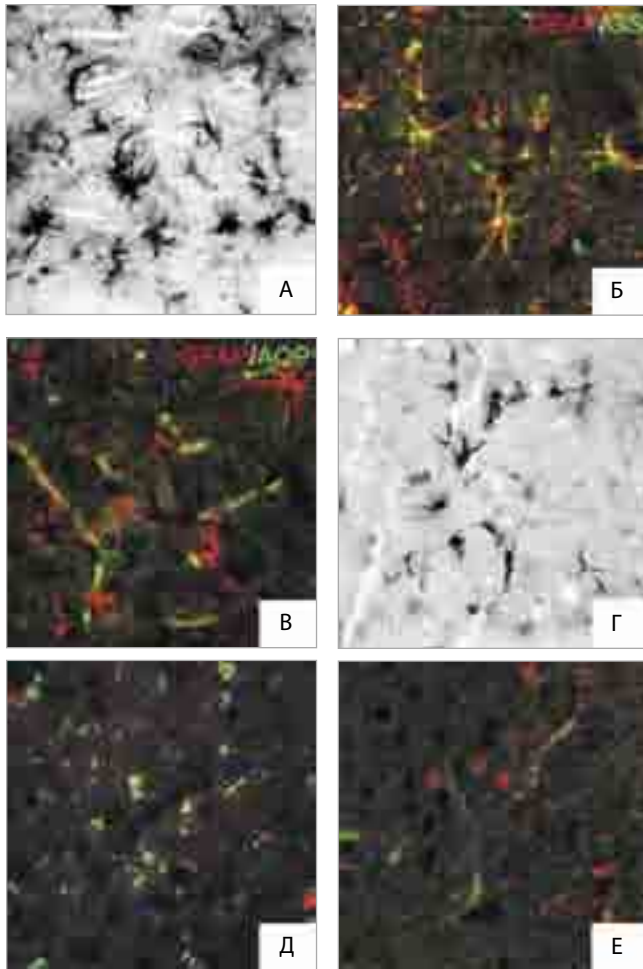


рис. 5: Изменения астроцитов стриатума под действием 3-НПК. А, Г – выявление GFAP, иммунопероксидазный метод (А – контроль, Г – 3-НПК в дозе 10 мг/кг); Б (контроль) и Д (3-НПК в дозе 20 мг/кг) – совместное выявление GFAP (Су3, красный цвет) и глутаминсинтетазы (FITC, зеленый цвет); В (контроль) и Е (3-НПК в дозе 20 мг/кг) – совместное выявление GFAP (Су3, красный цвет) и аквапорина IV (FITC, зеленый цвет).

нейроглии. При этом наиболее тяжелые нарушения отмечали в группе, получавшей большую дозу 3-НПК.

Исследование экспрессии дофаминергических маркеров TH и DAT показало, что помимо повреждения стриатных нейронов нарушалась также дофаминергическая иннервация на TH и DAT было не полным, при этом проявлялась «пятнистость», вероятно, связанная с различной степенью повреждения дофаминовых окончаний в стриатомальном и матриксном компонентах стриатума. Выявленное уменьшение экспрессии TH является характерным признаком повреждения дофаминергических окончаний, тогда как уменьшение экспрессии транспортера дофамина, кроме того, может быть связано и с компенсаторным подавлением обратного захвата медиатора. Обнаруженные изменения были характерны для обеих групп, получавших 3-НПК.

Исследование локализации GFAP показало значительное уменьшение экспрессии этого белка в стриатуме и выраженные морфологические изменения, свидетельствующие о дегенерации астроцитарной популяции. В об-

ласти повреждения в стриатуме у животных, получавших 3-НПК, выявлялись единичные астроциты, имеющие меньшее количество отростков и сниженную экспрессию GFAP по сравнению с контролем (рис. 5А, Г). Выраженное повреждение астроцитов отмечали для обеих экспериментальных групп (рис. 5Г–Е). Помимо снижения окрашивания на GFAP были выявлены изменения других глиальных белков – глутаминсинтетазы и аквапорина-4. В контроле глутаминсинтетаза (рис. 5Б) была локализована преимущественно в телах и отростках астроцитов, имеющих GFAP-позитивное окрашивание (цвет от желтого до оранжевого на смешанных изображениях). Аквапорин-4 у контрольных животных обнаруживали вдоль стенок сосудов, при этом он был частично колокализован с GFAP, что говорит о его расположении в концевых ножках астроглии. У животных, получавших 3-НПК, при выявлении глутаминсинтетазы обнаруживали снижение интенсивности окрашивания и эктопическую локализацию фермента (рис. 5Д), что связано с гибелью астроглии и, как следствие, нарушением утилизации внеклеточного глутамата. Выявление аквапорина в группах, получавших 3-НПК, продемонстрировало резкое снижение интенсивности окрашивания сосудов по сравнению с контролем (рис. 5В, Е), что демонстрирует нарушение контактов астроглии с сосудами, повреждение гематоэнцефалического барьера и нарушение водного обмена и согласуется с выявленным отеком сосудов при гистологическом исследовании.

Обсуждение

Системное введение 3-НПК приводит к селективным гистопатологическим изменениям в веществе мозга, в т.ч. повреждения, которые достаточно точно воспроизводят гистологические, биохимические и клинические особенности БГ [37]. Гибель нейронов при БГ развивается постепенно, без интенсивной реакции тканей и клеточного ответа, с длительным латентным прогрессированием патологического процесса [7], что необходимо учитывать при моделировании данного заболевания на животных. Попытки использования разных доз и режимов введения 3-НПК привели к пониманию того, что острое введение 3-НПК (дозы от 10–20 мг/кг до 100 мг/кг в течение 1–5 дней) не способно в полной мере смоделировать БГ: в этих экспериментах неврологический дефицит развивался быстро, варьируя (на разных дозах токсина) от нарушений координации, дремоты и общей слабости до постоянного пребывания в лежачем положении и смерти [11, 37]. В некоторых случаях гибель животных наступала в течение нескольких часов без каких-либо грубых неврологических нарушений. Более адекватным является хроническое системное введение 3-НПК, в т.ч. в виде прямых внутривентрикулярных либо подкожных инъекций, что обеспечивает точность суточного дозирования нейротоксина с учетом массы животного. Это имеет большое значение, т.к. вес крысы может снижаться до 20 г в день при длительном введении 3-НПК [30]. Именно хроническое системное введение 3-НПК вызывает двигательную дисфункцию и стриатное повреждение, наиболее близкие таковым при БГ [12].

Следует подчеркнуть, что неврологические и морфологические симптомы для различных доз и режимов введения 3-НПК могут меняться от исследования к исследованию, поскольку токсичность 3-НПК зависит от различных параметров, таких как возраст животных [11] или линия крыс [27]. Крысы линии Fischer наиболее восприимчивы, но показывают значительную вариабельность в ответе на

токсин, что делает исследования с использованием этой линии трудновыполнимыми. Крысы линии Lewis менее восприимчивы к 3-НПК, но при соответствующей дозировке демонстрируют устойчивые повреждения и поведенческие нарушения.

В настоящей работе было показано, что системное введение 3-НПК вызывает достоверные нарушения двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения и пространственной памяти у крыс, сходные с симптомами БГ [20]. При тестировании в «открытом поле» эти нарушения выражались либо в моторной гиперактивности с элементами хорейформных гиперкинезов у крыс, получавших внутривентрикулярные инъекции 3-НПК в дозе 10 мг/кг, либо в ослаблении двигательной активности на фоне введения 3-НПК в дозе 20 мг/кг. Эти результаты в основном согласуются с данными других исследований, в которых описывались различные моторные нарушения у крыс с хроническим введением 3-НПК [10, 24, 28].

Основная функция базальных ганглиев в мозге состоит в синхронизации двигательных паттернов [21], и значительное ухудшение моторики животных в экспериментах с 3-НПК объясняется специфической дегенерацией ключевого подкоркового образования – хвостатого ядра. С известными оговорками можно предположить, что симптомы, развивающиеся при длительном введении животными 3-НПК, особенно в большой дозе, аналогичны проявлениям ювенильной и поздней гипокинетической форм БГ [13].

Когнитивные нарушения являются одним из основных симптомов, наблюдаемых при БГ. Их в значительной степени связывают с нарушением стрио-фронтальных связей, причем в ряде работ сообщается, что воспроизведение памяти страдает больше, чем хранение [8]. В настоящем исследовании было обнаружено, что когнитивный дефицит более заметен у животных, получавших 3-НПК в дозе 20 мг/кг, что выражалось в увеличении ЛП перехода с конца открытого рукава в один из закрытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта. Это согласуется с данными других исследований, в которых было показано значительное нарушение когнитивных функций при введении животным 3-НПК [31, 32]. Известно, в частности, что хроническое введение 3-НПК вызывает повреждение гиппокампальных СА-1 и СА-3 пирамидальных нейронов – областей мозга, ассоциированных с когнитивными функциями [26].

Наблюдаемое в нашем эксперименте снижение экспрессии дофаминергических маркеров под влиянием 3-НПК согласуется с данными о чувствительности дофаминовых нейронов к нарушениям митохондриального дыхания [9] в силу токсичности продуктов, образующихся при утилизации дофамина. Кроме того, показано, что экспрессия и активность тирозингидроксилазы в аксонах нигральных нейронов снижается при нейротоксическом воздействии раньше, чем в их телах [20]. Предполагают, что 3-НПК вызывает нарушения катаболизма медиатора и его неферментативное окисление с формированием токсичных хинонов и свободных радикалов [16]. Вероятно, первичной причиной наблюдаемых в хвостатом ядре под действием 3-НПК

патоморфологических изменений является повреждение нигростриатного дофаминергического пути и астроцитов хвостатого ядра, что сопровождается нарушением модуляции дофамином активности глутаматергических кортико-стриатных окончаний.

Наблюдаемые в нашей работе повреждение и гибель астроцитов могут быть связаны не только с прямым действием 3-НПК, но и с нарушением катаболизма дофамина в стриатуме, в котором принимает участие также астротарная МАО-Б [16]. Ранее было показано, что снижение содержания дофамина в стриатуме уменьшает вызываемое повреждение и, в частности, уменьшает содержание ионов внутриклеточного Ca^{2+} в астроцитах [25], избыточная концентрация которого является одной из причин гибели нейронов при нарушении внутриклеточного дыхания [23]. Роль астроглии в регуляции глутаматергической передачи, в т.ч. при нейродегенерации, широко обсуждается в литературе [36]. Можно предположить, что повреждение астроцитов является одним из ключевых факторов, приводящих к нарушению функций стриатума.

В проведенном эксперименте было выявлено снижение экспрессии глутаминсинтетазы и аквапорина-4 и повреждение отростков астроцитов, что говорит о нарушении ключевых функций астроглии — контроля внеклеточного содержания возбуждающих аминокислот, водно-электролитного баланса в стриатуме и проницаемости гематоэнцефалического барьера. Нарушение глутамин-глутаматного цикла и снижение синтеза глутамина может приводить к увеличению содержания внеклеточного глутамата, нарушению энергетических процессов и повреждению нейронов [33]. Выявленное нарушение экспрессии аквапорина-4, локализованного в концевых ножках астроглии, подтверждает данные литературы о повреждении гематоэнцефалического барьера [25], развитии тканевого отека и нейровоспалительных процессах [15].

Таким образом, механизм действия 3-НПК на клеточные популяции стриатума носит сложный характер. По данным литературы, гибель нейронов под воздействием 3-НПК наблюдается и в других структурах мозга, однако при малых дозах токсина первичными, по-видимому, являются нарушения именно в стриатуме [34]. По характеру оказываемых эффектов 3-НПК совмещает как неспецифическое токсическое действие на нейроны, что связано с блокадой сукцинатдегидрогеназы и позволяет описывать наблюдаемые изменения как химически-индуцированную гипоксию [3], так и относительно избирательное влияние на стриатум, связанное с повышенной уязвимостью дофаминергических структур. Используя хроническую интоксикацию 3-НПК в разных дозах и варьируя режимы ее введения, можно получить модели, имитирующие различные стадии БГ (как гипер-, так и гипокинетические). Это позволяет тестировать на данной модели новые экспериментальные подходы к терапии БГ, в т.ч. основанные на клеточной нейротрансплантации с использованием технологий индуцированных плюрипотентных стволовых клетках.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-01730а.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии. Неврол. журн. 2007; 2: 34–40.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор). Генетика 1995; 31: 1478–1489.
3. Aketa S., Nakase H., Kamada Y. et al. Chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid in gerbil hippocampal slices: therapeutic window and the participation of adenosine receptor. Exp. Neurol. 2000; 166: 385–391.
4. Alexi T., Hughes P.E., Faull R.L., Williams C.E. 3-Nitropropionic acid's lethal triplet: cooperative pathways of neurodegeneration. Neuroreport 1998; 9: 57–64.
5. Alston T.A., Mela L., Bright H.J. 3-Nitropropionate, the toxic substance of *Indigofera*, is a suicide inactivator of succinate dehydrogenase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1977; 74: 3767–3771.
6. Beal M.F. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? Ann. Neurol. 1992; 31: 119–130.
7. Beal M.F., Brouillet E., Jenkins B.G. et al. Neurochemical and histologic characterization of striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. J. Neurosci. 1993; 13: 4181–4192.
8. Becker S., Lim J. A computational model of prefrontal control in free recall: strategic memory use in the California Verbal Learning Task. J. Cogn. Neurosci. 2003; 15: 821–832.
9. Blesa J., Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. Front. Neuroanat. 2014; 8: 155.
10. Borlongan C.V., Koutouzis T.K., Freeman T.B. et al. Hyperactivity and hypoactivity in a rat model of Huntington's disease: The systemic 3-nitropropionic acid model. Brain Res. Protoc. 1997; 1: 253–257.
11. Brouillet E., Conde F., Beal M., Hantraye P. Replicating Huntington's disease phenotype in experimental animals. Prog. Neurobiol. 1999; 59: 427–468.
12. Brouillet E., Jacquard C., Bizat N., Blum D. 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. J. Neurochem. 2005; 95: 1521–1540.
13. Brouillet E., Jenkins B., Hyman B. et al. Age-dependent vulnerability of the striatum to the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. J. Neurochem. 1993; 60: 356–359.
14. Choo Y.S., Johnson G.V., MacDonald M. et al. Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release. Hum. Mol. Genet. 2004; 13: 1407–1420.
15. Fukuda A.M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. J. Neuroinflammation 2012; 9: 279.
16. Herrera-Mundo N., Sintes M. Mechanisms underlying striatal vulnerability to 3-nitropropionic acid. J. Neurochem. 2010; 114: 597–605.
17. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. Prog. Brain Res. 2000; 127: 381–404.
18. Kozina E.A., Khakimova G.R., Khaindrava V.G. et al. Tyrosine hydroxylase expression and activity in nigrostriatal dopaminergic neurons of MPTP-treated mice at the presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism. J. Neurol. Sci. 2014; 340: 198–207.
19. Kumar P., Kumar A. Effect of lycopene and epigallocatechin-3-gallate against 3-nitropropionic acid induced cognitive dysfunction and glutathione depletion in rat: A novel nitric oxide mechanism. Food Chem. Toxicol. 2009; 47: 2522–2530.
20. Kumar P., Kumar A. Protective effect of hesperidin and naringin against 3-nitropropionic acid induced Huntington's-like symptoms in rats: Possible role of nitric oxide. Behav. Brain Res. 2010; 206: 38–46.
21. Kumar P., Padi S.S., Naidu P.S., Kumar A. Cyclooxygenase inhibition attenuates 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats: possible antioxidant mechanisms. Fundam. Clin. Pharmacol. 2007; 21: 297–306.
22. Lee W.T., Yin H.S., Shen Y.Z. The mechanisms of neuronal death produced by mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: the roles of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and mitochondrial calcium overload. Neuroscience 2002; 112: 707–716.
23. Mehrotra A., Sandhir R. Mitochondrial cofactors in experimental Huntington's disease: Behavioral, biochemical and histological evaluation. Behav. Brain Res. 2014; 261: 345–355.
24. Nishino H., Hida H., Kumazaki M. et al. The striatum is the most vulnerable region in the brain to mitochondrial energy compromise: a hypothesis to explain its specific vulnerability. J. Neurotrauma 2000; 17: 251–260.
25. Nishino H., Kumazaki M., Fukuda A. et al. Acute 3-nitropropionic acid intoxication induces striatal astrocytic cell death and dysfunction of the blood-brain barrier: involvement of dopamine toxicity. Neurosci. Res. 1997; 27: 343–355.
26. Ouary S., Bizat N., Altairac S., Menetrat H. Major strain differences in response to chronic systemic administration of the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid in rats: Implications for neuroprotection studies. Neuroscience 2000; 97: 521–530.
27. Pandey M., Borah A., Varghese M. et al. Striatal dopamine level contributes to hydroxyl radical generation and subsequent neurodegeneration in the striatum in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease in rats. Neurochem. Intern. 2009; 55: 431–437.
28. Patočka J., Bielavsky J., Cabal J., Fusek J. 3-Nitropropionic acid and similar nitro- toxins. Acta Medica (Hradec Kralove) 2000; 43: 9–13.
29. Ramaswamy S., McBride J., Kordower J. Animal models of Huntington's disease. ILAR J. 2007; 48: 356–373.
30. Sandhir R., Mehrotra A. Quercetin supplementation is effective in improving mitochondrial dysfunctions induced by 3-nitropropionic acid: implications in Huntington's disease. Biochim. Biophys. Acta 2013; 1832: 421–430.
31. Sandhir R., Sood A., Mehrotra A., Kamboj S. N-Acetylcysteine reverses mitochondrial dysfunctions and behavioral abnormalities in 3-nitropropionic acid-induced Huntington's disease. Neurodegener. Dis. 2012; 9: 145–157.
32. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Lozier E.R. et al. Role of glutamine in neuronal survival and death during brain ischemia and hypoglycemia. Int. J. Neurosci. 2011; 121: 415–422.
33. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 1993; 72: 971–983.
34. Tunes I., Tasset I., Perez-De La Cruz V., Santamaria A. 3-Nitropropionic acid as a tool to study the mechanisms involved in Huntington's disease: past, present and future. Molecules 2010; 15: 878–916.
35. Van Raamsdonk J.M. et al. Selective degeneration and nuclear localization of mutant huntingtin in the YAC128 mouse model of Huntington disease. Hum. Mol. Genet. 2005; 14: 3823–3835.
36. Villalba R.M., Smith Y. Differential structural plasticity of corticostriatal and thalamostriatal axo-spinous synapses in MPTP-treated Parkinsonian monkeys. J. Comp. Neurol. 2011; 519: 989–1005.
37. Wüllner U., Young A.B., Penney J.B., Beal M.F. 3-Nitropropionic acid toxicity in the striatum. J. Neurochem. 1994; 63: 1772–1781.

Experience of experimental simulation of Huntington's disease

A.V. Stavrovskaya, D.N. Voronkov, N.G. Yamshchikova, A.S. Ol'shanskiy, R.M. Khudoerkov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Huntington disease, 3-nitropropionic acid, experimental simulation, behavioral and memory disorders, striatum, neuronal death, gliotoxicity.

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease characterized by choreic hyperkinesia, cognitive decline, behavioral disorders, and progressive neuronal death affecting primarily the striatum. The fatal nature of HD makes searching for new effective methods of treatment topical, which requires the development of experimental models of the disease. This model can be created on the basis of 3-nitropropionic acid (3-NPA) that is a neurotoxin causing characteristic changes in motor skills and memory impairment in animals due to induction of oxidative stress, impaired glutathione defense, and destruction of striatal cells. HD in rats was simulated by chronic intraperitoneal administration of 3-NPA daily for 17 days. Systemic administration of a low dose of 3-NPA (10 mg/kg) induced hyperactivity of the animals in the open field test (in-

cluding movement redundancy as a hyperkinesia analogue) and had no effect on the behavior of the animals in the X-maze test. On the contrary, rats administered with a toxic dose of 3-NPA (20 mg/kg) demonstrated a significant decrease in the motor activity and cognitive decline in behavioral tests. Histopathological analysis revealed damage and loss of neurons and decreased expression of dopaminergic markers (tyrosine hydroxylases and plasma membrane dopamine transporter) in the striatum. Also, a gliotoxic effect of 3-NPA in the striatum was found, which was confirmed by immunohistochemical staining for astrocytic proteins: GFAP, glutamine synthetase, and aquaporin-4. This HD model may be helpful for testing new experimental therapies at various stages of neurodegeneration of the Huntington type, including those based on cell neurotransplantation.

Контактный адрес: Ставровская Алла Вадимовна – канд. биол. наук, зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 105064 Москва, пер. Обуха, д.5. E-mail: alla_stav@mail.ru;

Воронков Д.Н. – ст. науч. сотр. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга;

Ямщикова Н.Г. – вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга;

Ольшанский А.С. – науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга;

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

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга.

«Укутанные» тромбоциты – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ лабораторной диагностики нарушений тромбообразования

А.А. Шабалина, М.В. Костырева, М.М. Танамян

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Обрисованы основные диагностические ориентиры использования методики определения субпопуляции «укутанных» тромбоцитов. Повышение их уровня более 45% ассоциируется с протромботическим потенциалом сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и может быть предиктором развития тромботических состояний, повторных инсультов и ТИА, тогда как их сниженный (менее 20%) уровень – маркером развития кровотечений.

Ключевые слова: «укутанные» тромбоциты, гиперкоагуляция, тромбоз, предикторы тромбообразования.

Введение

Рост числа тромбозов, обычно резко ухудшающих течение заболевания, отмечается в разных областях медицины, делая более актуальными проблемы ранней диагностики и исследования предикторов нарушения тромбообразования.

Оценка состояния гемостаза и исследование факторов риска как тромботических, так и геморрагических состояний – одна из самых сложных диагностических проблем. В задачи лабораторной диагностики входит не только исследование уже известных показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и стандартных коагулологических тестов, но и разработка, автоматизация и совершенствование новых методов определения биомаркеров нарушений гемостаза. По результатам современных исследований, таким новым маркером – предиктором нарушения тромбообразования можно считать наличие в крови пациентов субпопуляции активированных коллагеном и тромбином прокоагулянтных или так называемых «укутанных» тромбоцитов, поддерживающих прокоагулянтную активность крови, известных как СОАТ-platelets [11, 25, 28, 29, 32].

Физиология гемостаза. Общие представления

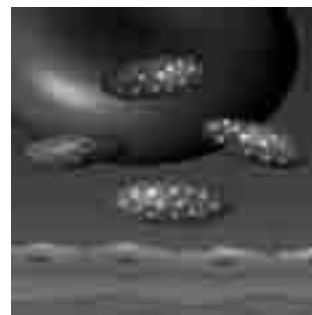
В нормальных условиях гемостаз обеспечивается тремя функционально-структурными компонентами:

1. Стенка кровеносных сосудов.
2. Клетки крови, в основном тромбоциты.
3. Ферментные и неферментные системы плазмы.

Особенно тесно связаны между собой первые два компонента, которые обеспечивают один механизм гемостаза – первичный (сосудисто-тромбоцитарный), потому что он первым включается в остановку кровотечения (рис. 1).

Первая волна агрегации тромбоцитов начинается с адгезии (приклеивания) рецепторами гликопротеинов I и II тромбоцитов к фактору Виллебранда, фибронектину и коллагену субэндотелия поврежденных (в т.ч. поврежденных атеро-

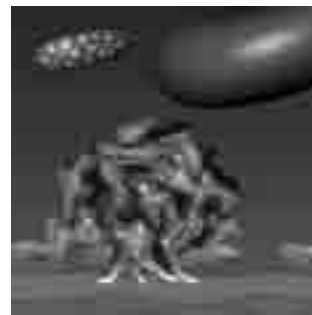
склеротической бляшкой) сосудов. Вторая волна агрегации тромбоцитов обусловлена высвобождением АДФ из плотных гранул тромбоцитов, образованием тромбосана А2 в их мембране, взаимодействием мембранных гликопротеинов IIb и IIIa рецепторов тромбоцитов с фибриногеном. При этом большую часть второй волны агрегации тромбоцитов обеспечивают тромбосан А2 и тромбин.



Нормальные тромбоциты в кровотоке



Изменение формы, вазоконстрикция, адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию и активация



Агрегация тромбоцитов и тромбообразование



Формирование тромбоцитарного агрегата

рис. 1. Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз.

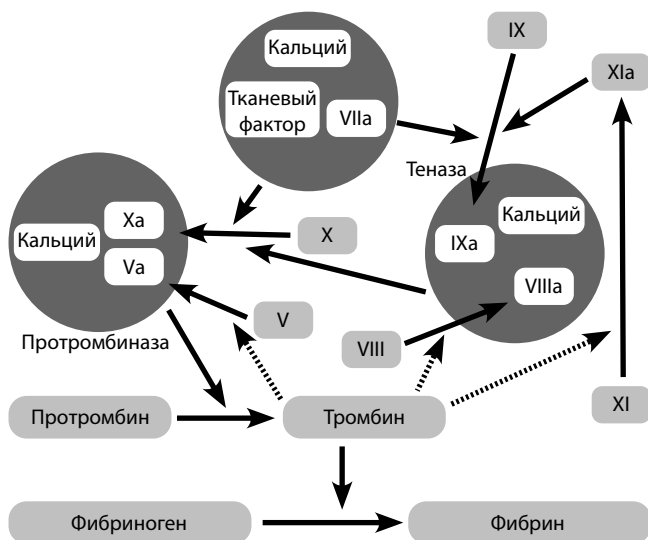


рис. 2: Схема плазменного (вторичного) гемостаза (по М.К. Норме, 2002).

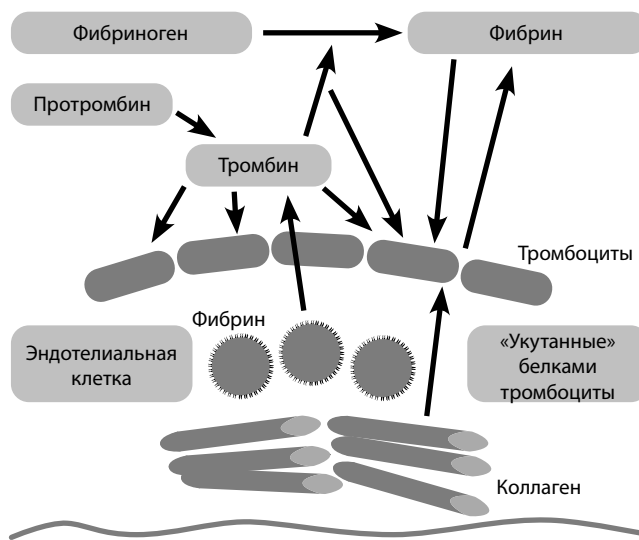


рис. 3: Схема формирования СОАТ-тромбоцитов.

Мощным стимулом для образования тромбоксана А₂ в мембране тромбоцита являются коллаген и фактор Виллебранда, активирующий фосфолипазу А₂. Сильный агрегационный эффект оказывает тромбин, который образуется на мембране тромбоцитов при участии тромбоцитарного фактора V и мембранного гликопротеина V. Адгезированные тромбоциты являются основой для агрегации. В ходе агрегации тромбоцитарный тромб уплотняется и сокращается.

Известны основные активаторы тромбоцитов – это коллаген (фибрилярный белок, высвобождающийся при повреждении эндотелия), тромбин (основной белок каскада плазменного гемостаза), АДФ и тромбоксан А₂, секретлируемые тромбоцитами в процессе активации. В активном состоянии тромбоцит может изменять форму, адгезировать к месту повреждения, агрегировать с другими тромбоцитами, секретировать различные вещества, отделять микровезикулы и формировать прокоагулянтную поверхность, содержащую фосфатидилсерин.

Формирование и закрепление тромбов с помощью плазменных факторов свертывания называют плазменным, коагуляционным или вторичным гемостазом [1] (рис. 2).

Регуляция гемостаза осуществляется сложнейшими механизмами, в которых принимают участие факторы свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови [1]. В здоровом организме эти системы взаимосвязаны. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой. Нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, заключающимся или в повышенном тромбообразовании, или наоборот, кровоточивости.

Патофизиология тромбоцитов. Общие представления и история открытия прокоагулянтных тромбоцитов

Первое предположение о неоднородности тромбоцитов представили в 1965 г. А. Веббер и Б. Фиркин [32], которые показали наличие морфологических различий между тромбоцитами, обработанными гипотоническим раствором.



рис. 4: Субпопуляции активированных тромбоцитов: А – активированные тромбоциты; Б – субпопуляция «укутанных» тромбоцитов.

В дальнейшем О. Бенке и соавт. описали субпопуляции кровяных пластинок с четкими биохимическими различиями [4,5] и отметили, что степень активности цитоплазматической фосфатазы разделяет тромбоциты на две популяции, а отсутствие активности – высокую специфичность фосфотирозинфосфатазы, которая коррелирует с более реактивными клетками.

В конце 1990-х гг. начали появляться работы, свидетельствующие о различии внутри популяций активированных тромбоцитов [10, 12, 22, 24]. В 2000 г. Л. Альберто и соавт. обнаружили, что при активации тромбоцитов тромбином с коллагеном выделяется субпопуляция клеток, экспрессирующая на своей поверхности большое количество α-гранулярного фактора V. Такие тромбоциты были названы «СОАТ-FV» (коллаген- и тромбин-активированные тромбоциты с фактором V). Дальнейшие исследования выявили, что на поверхности этих тромбоцитов экспрессируется большое количество фосфатидилсерина, и что эта субпопуляция клеток прокоагулянтна [3]. В 2002 г. Д. Дейл и соавт. показали, что СОАТ-FV тромбоциты не только экспрессируют фактор V и фосфатидилсерин на свою поверхность, но и удерживают на ней большое количество других α-гранулярных белков. В результате этим тромбоцитам дали другое название – «СОАТ» тромбоциты (т.е. тромбоциты, активированные коллагеном и тромбином, collagen and thrombin activation), при этом имея в виду, что это название отражает тот факт, что тромбоциты как бы «укутаны в шубку» из белков [8].

Однако однозначного определения функций и механизма действия «укутанных» тромбоцитов пока не существует. Это связано с тем, что при активации тромбоцитов различными агонистами отделяющаяся субпопуляция не всегда имеет фиксированный набор свойств, отличающих ее от остальных тромбоцитов. Чаще всего «укутанными» – проагрегантными тромбоцитами называют субпопуляцию клеток с большим количеством α -гранулярных белков и фосфатидилсерина на поверхности, появляющуюся при сильной активации тромбоцитов (тромбином, конвульксином, тромбином с конвульксином) [3, 8, 11, 13, 19, 22, 29, 33].

В литературе можно встретить и другие названия «укутанных» тромбоцитов: некротические тромбоциты [13], SCIP-тромбоциты (тромбоциты, индуцированные повышенной концентрацией внутриклеточного кальция) [16], прокоагулянтные тромбоциты [10] (рис. 3, 4).

Общезвестна иницирующая роль тромбоцитов в процессах свертывания крови. Однако именно «укутанные» тромбоциты способны в большей степени удерживать на своей поверхности не только белки α -гранул, но и белки свертывания крови: факторы VIII, VIIIa, IX, IXa, и именно на поверхности прокоагулянтных тромбоцитов происходят основные реакции плазменного звена системы свертывания крови [14, 17, 20, 33]. Иначе говоря, на поверхности «укутанных» тромбоцитов происходит «стыковка» тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза, что указывает на физиологическую важность прокоагулянтных тромбоцитов.

Таким образом, открытие гетерогенности активированных тромбоцитов усложнило понимание их участия в процессах свертывания крови. Анализ мировой литературы показывает, что реально в свертывании участвует лишь несколько процентов активированных тромбоцитов, остальные же по своим прокоагулянтным качествам не отличаются от неактивированных [7, 19, 21]. При этом особенностью прокоагулянтных тромбоцитов считалась их неспособность к агрегации в основном из-за отсутствия у них активированных рецепторов GPIIb/IIIa [7, 8, 13, 16, 18]. Так, в 2004 г. С. Кулкарни и С. Джексон показали, что образование прокоагулянтных тромбоцитов в монослое, сформированном на поверхности, ухудшает адгезию к ним неактивированных тромбоцитов. С помощью конфокального микроскопа они исследовали рост тромба при прокачивании цельной крови с добавленным антикоагулянтом через микрокапилляры с покрытыми коллагеном стенками. Ингибирование образования «укутанных» тромбоцитов приводило к существенному увеличению скорости и степени роста тромба [16].

Однако в недавней работе А.О. Якименко и соавт. было показано возможное вовлечение «укутанных» тромбоцитов в агрегаты за счет связывания свободных концов молекул фибриногена прокоагулянтных тромбоцитов активированными гликопротеиновыми рецепторами GPIIb/IIIa на поверхности непрокоагулянтных тромбоцитов [34]. Таким образом, еще одной важной функцией белкового покрытия «укутанных» тромбоцитов является их участие в формировании тромбоцитарной пробки [9, 14, 28].

Методы исследования «укутанных» тромбоцитов

Учеными разработан ряд методов исследования уровня, функций, взаимодействий субпопуляций и структуры белкового покрытия «укутанных» тромбоцитов. Для внед-

рения в повседневную лабораторную практику наиболее подходят методы исследования количества «укутанных» тромбоцитов с использованием проточной цитофлуориметрии.

Методы отличаются:

- различными флуоресцентно-мечеными антителами;
- активаторами тромбоцитов (тромбин, коллаген, конвульксин, тромбин+конвульксин);
- выделением тромбоцитов (при помощи гель-фильтрации или исследованием богатой тромбоцитами плазмы).

Клинические области применения методики определения «укутанных» тромбоцитов

У здоровых доноров уровень прокоагулянтных тромбоцитов варьирует в среднем от 30 до 33% [23].

На сегодняшний день основными диагностическими модальностями в ангионеврологии являются методы ангионейровизуализации [6]. При этом было установлено, что определение уровня прокоагулянтных тромбоцитов в сочетании с ультразвуковым исследованием брахиоцефальных артерий может повысить чувствительность и диагностическую точность прогноза развития атеротромботического инсульта по сравнению с моделью, учитывающей только наличие стеноза по ультразвуковым критериям. При этом статистическим анализом был определен пороговый уровень 45% как пограничный для прокоагулянтных тромбоцитов в комбинации со стенозом более 50% для прогнозирования развития инсульта или ТИА. Чувствительность этого метода составляет 0,78, специфичность – 0,92 [15, 26].

Пациентов со стенозом более 50% относят к группе низкого риска развития инсульта или ТИА, если уровень «укутанных» тромбоцитов у них менее 45%, и в категорию высокого риска, если уровень «укутанных» тромбоцитов выше 45%. Эти данные демонстрируют, что уровень «укутанных» тромбоцитов можно расценивать, как потенциальный биомаркер для прогнозирования развития инсульта или ТИА у пациентов с асимптомными и симптомными каротидными стенозами.

В ряде работ проводилась оценка клинического значения повышенного уровня «укутанных» тромбоцитов у пациентов с ишемическим инсультом. Было показано, что увеличение их количества более чем на 50% – предиктор развития повторных атеротромботических инсультов [24, 26].

Важным патогенетическим фактором развития ишемического инсульта по типу гемореологической микроокклюзии являются миелолипролиферативные заболевания [2]. Показано, что «укутанные» тромбоциты варьируют у больных с миелолипролиферативными заболеваниями от 2 до 55%, однако их более высокие уровни (40–55%) наблюдаются у пациентов, в анамнезе которых есть артериальные и венозные тромбозы [12, 28, 31].

Актуальность прогноза различных геморрагических осложнений в ангионеврологии также очень важна, в т.ч. при планировании тромболитической терапии. Показано, что сниженный до 20% уровень прокоагулянтных тромбоцитов коррелирует с геморрагическими осложнениями ишемического инсульта и может быть использован как прогностический маркер геморрагии [25]. Также было обнаружено,

что при геморрагических инсультах уровень «укутанных» тромбоцитов значительно снижен [24, 25]. Статистический анализ выявил, что у больных с геморрагическими осложнениями снижение уровня «укутанных» тромбоцитов ниже 27% ассоциируется со смертельным исходом в течение 30 дней [27].

Заключение

Таким образом, обрисованы основные диагностические ориентиры использования методики определения субпопуляции «укутанных» тромбоцитов. Повышение их уровня более 45% ассоциируется с протромботическим потенциалом сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и может быть предиктором развития тромботических состояний,

повторных инсультов и ТИА, тогда как их сниженный (менее 20%) уровень – маркером развития кровотечений.

Данная технология исследования уровня «укутанных» тромбоцитов, не являясь очень трудоемкой, может служить новым дополнительным критерием оценки риска развития тромботических и/или геморрагических состояний и использоваться в лабораторной диагностике гемостаза. Определение этого показателя может быть внесено в программы обследований пациентов с рисками развития тромбозов или кровотечений. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования количественных, качественных и функциональных характеристик «укутанных» тромбоцитов для уточнения их прогностической значимости с лечебной и профилактической целями.

Список литературы

1. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х, 1998; 454–455.
2. Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинич. и эксперим. неврологии*. 2014; 8 (2): 41–45.
3. Alberio L., Safa O., Clemetson K.J. et al. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets. Effects of ionophore A23187, thrombin, collagen and convulxin. *Blood* 2000; 95: 1694–1702.
4. Behnke O., Forer A. Blood platelet heterogeneity. Evidence for two classes of platelets in man and rat. *Br J Haematol* 1993; 84: 686–693.
5. Behnke O. Blood platelet heterogeneity: a functional hierarchy in the platelet population. *Br J Haematol* 1995; 91: 991–999.
6. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease A Report of the American College of Cardiology With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011. 57 (8): e16–94.
7. Dale G.L., Friese P., Batar P. et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature* 2002, 415: 175–179.
8. Dale G.L., Friese P., Batar P. et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature* 2002; 415: 175–179. DOI: 10.1038/415175a/
9. Feng P., Tracy P.B. Not all platelets are equivalent procoagulants. *Blood* 1998; 92: 350a (Abstract).
10. Heemskerk J.W., Mattheij N.J., Cosemans J.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2012.
11. Heemskerk J.W.M., Vuist W.M.J., Feijge M.A.H et al. Collagen but not fibrinogen surfaces induce bleb formation, exposure of phosphatidylserine, and procoagulant activity of adherent platelets: evidence for regulation by protein tyrosine kinase-dependent Ca²⁺ responses. *Blood* 1997; 90: 2615–2625.
12. Holmes C.E., Bouchard B.A., Barbick R.R. et al. The existence of platelet subpopulations in patients with myeloproliferative disease: preliminary correlation with clinically abnormal hemostasis. *Blood* 2003; 102: 787a (Abstract).
13. Jackson S.P., Schoenwaelder S.M. Procoagulant platelets: are they necrotic? *Blood* 2010, 116: 2011–2018.
14. Kempton C.L., Hoffman M., Roberts H.R., Monroe D.M. Platelet heterogeneity: variation on coagulation complex on platelet subpopulations. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005, 25: 861–866.
15. Kirkpatrick A.C., Tafur A.J., Dale G.L., Prodan C.I. Coated-Platelets Improve Prediction of Stroke and Transient Ischemic Attack in Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis Stroke. 2014 Oct; 45 (10): 2995–3001. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006492. Epub 2014 Sep 2.
16. Kulkarni S., Jackson S.P. Platelet factor XIII and calpain negatively regulate integrin alphaIIb beta3 adhesive function and thrombus growth. *J Biol Chem*. 2004, 279 (29): 30697–30706.
17. London F.S., Marcinkiewicz M., Walsh P.N. A subpopulation of platelets responds to thrombin- or SFLLRN-stimulation with binding site for factor IXa. *Journ. of Biological Chemistry*. 2004, 279 (19): 19854–19859.
18. Mattheij N.J., Gilio K., Kruchten R.V. et al. Dual mechanism of integrin alphaIIb beta3 closure in procoagulant platelets. *J. Biol. Chem* 2013.
19. Munnix I.C., Kuijpers M.J., Auger J. et al. Segregation of platelet aggregatory and procoagulant microdomains in thrombus formation regulation by transient integrin activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007, 27: 1–7.
20. Panteleev M.A., Ananyeva N.M., Greco N.J. et al. Two subpopulations of thrombin-activated platelets differ in their binding of the components of the intrinsic factor X-activating complex. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005, 3: 2545–2553.
21. Patel D., Väänänen H., Jirousková M. et al. Dynamics of GPIIb/IIIa-mediated platelet-platelet interactions in platelet adhesion/thrombus formation on collagen in vitro as revealed by videomicroscopy. *Blood* 2003; 101: 929–936.
22. Pasquet J.M., Dachary-Prigent J., Nurden A.T. Microvesicle release is associated with extensive protein tyrosine dephosphorylation in platelets stimulated by A23187 or a mixture of thrombin and collagen. *Biochem J* 1998; 333: 591–599.
23. Pecci A., Carlo L. Balduini I Platelets & thrombopoiesis: Desmopressin and super platelets March 20, 2014; *Blood*: 123 (12).
24. Prodan C.I., Joseph P.M., Vincent A.S., Dale G.L. Coated-platelets in ischemic stroke: differences between lacunar and cortical stroke. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr; 6 (4): 609–614. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02890.x. Epub 2008 Jan 8.
25. Prodan C.I., Stoner J.A., Cowan L.D., Dale G.L. Lower coated-platelet levels are associated with early hemorrhagic transformation in patients with non-lacunar brain infarction *Journ. of Thrombosis and Haemostasis* Volume 8, Issue 6, p. 1185–1190, June 2010.
26. Prodan C.I., Stoner J.A., Cowan L.D., Dale G.L. Higher coated-platelet levels are associated with stroke recurrence following nonlacunar brain infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Feb; 33 (2): 287–292. doi: 10.1038/jcbfm.2012.168. Epub 2012 Nov 14.
27. Prodan C.I., Stoner J.A., Dale G.L. Lower coated-platelet levels are associated with increased mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015; 46: 1819–1825.

28. Szasz R., Dale G.L. COAT platelets. Current opinion in hematology. 2003; 10: 351–355.
29. Szasz R., Dale G.L. Thrombospondin and fibrinogen bind serotonin-derivatized proteins on COAT-platelets. Blood 2002, 100: 2827–2831.
30. Topalov N.N., Kotova Y.N., Vasil'ev S.A., Panteleev M.A. Identification of signal transduction pathways involved in the formation of platelet subpopulations upon activation. British Journal of Haematology 2012, 157 (1): 105–115.
31. Valaydon Z.S., Lee P., Dale G.L. et al. Increased coated-platelet levels in chronic haemodialysis patients. Nephrology (Carlton) 2009, 14: 148–154.

32. Webber A.J., Firkin B.G. Two populations of platelets. Nature 1965; 205: 1332.
33. Weiss H.J., Hoyer L.W., Rickles F.R. et al. Quantitative assay of a plasma factor deficient in von Willebrand's disease that is necessary for platelet aggregation. Relationship to factor VIII procoagulant activity and antigen content. J Clin Invest. 1973, 52 (11): 2708–2716.
34. Yakimenko A.O., Verholomova F.Y., Kotova Y.N. et al. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys. J. 2012, 102, 2261–2269.

New capabilities of laboratory diagnosis of thromboses

A.A. Shabalina, M.M. Tanashyan, M.V. Kostyreva

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: COAT-platelets, hypercoagulation, thrombosis, predictor of thrombosis.

The growing number of thromboses has been observed in various fields of medicine, which makes the issues of early diagnosis and investigation of thrombotic condition predictors more topical. Evaluation of hemostasis and investigation of risk factors of both thrombotic and hemorrhagic states is one of the most complex diagnostic problems. The objectives of laboratory diagnosis include not only studying of already known indicators of thrombovascular hemostasis and standard coagulation tests but also

developing, automating, and improving of new methods for detection of biomarkers of hemostasis disturbances. According to the results of modern research, a high level of the subpopulation of procoagulant or coated platelets, known as COAT-platelets, in patient blood can be considered as this new marker for predicting thrombosis. COAT-platelets are a subpopulation of collagen- and thrombin-activated platelets maintaining a high procoagulant activity of blood.

Контактный адрес: Шабалина Алла Анатольевна – канд. мед. наук, рук. лаб. гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-41; e-mail: ashabalina@yandex.ru;

Костырева М.В. – врач лаб. гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН.

Мономелическая амиотрофия — редкий вариант болезни нижнего мотонейрона (2 клинических наблюдения)

Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, Н.Ю.Александров, А.Д. Халиков, М.Г. Соколова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург)

Мономелическая амиотрофия (МА) — редкий вариант болезни нижнего мотонейрона с доброкачественным течением. Заболевание характеризуется развитием слабости и атрофий мышц кисти и предплечья одной руки или асимметричным поражением обеих рук с наличием «холодовых парезов», фасцикуляций, мелкого тремора пальцев рук. Чувствительные расстройства, пирамидные симптомы, вовлечение мышц ног не характерны. Окончательный диагноз МА может быть поставлен только в результате клинко-неврологического, электрофизиологического исследования, а также длительного динамического наблюдения пациента. Своевременные рекомендации по коррекции двигательного стереотипа и профилактики флекссионной компрессии в ряде случаев могут замедлить прогрессирование заболевания и тем самым улучшить качество жизни пациентов. В статье представлено описание 2 клинических случаев с вероятным диагнозом МА.

Ключевые слова: мономелическая амиотрофия, болезнь Хираяма, болезнь мотонейрона, флекссионная миелопатия, боковой амиотрофический склероз, БАС.

Введение

Мономелическая амиотрофия (МА), или болезнь Хираяма, — редкий вариант болезни нижнего мотонейрона, впервые описанный К. Hirayama в 1959 г. [6]. Заболевание характеризуется развитием слабости и атрофий мышц кисти и предплечья одной руки с возможным вовлечением проксимальных отделов [2] или асимметричным поражением обеих рук, с наличием «холодовых парезов», фасцикуляций, мелкого тремора пальцев рук. В «классическом» варианте МА плечелучевая мышца остается интактной. Чувствительные расстройства, пирамидные симптомы, вовлечение мышц ног не характерны. Большее количество наблюдений было представлено в Японии, странах Юго-Восточной Азии [4, 9, 10]. МА преобладает у мужчин и обычно дебютирует во второй и третьей декадах жизни. Однако описаны случаи с более поздним началом [2, 5]. Болезнь прогрессирует в течение нескольких лет (чаще 3–6 лет), в дальнейшем приобретает стационарное течение и не влияет на общую продолжительность жизни пациентов.

До сих пор нет единого представления об этиологии и патогенезе МА. Основным патогенетическим механизмом заболевания считают развитие флекссионной миелопатии. Это явление объясняется диспропорциональным развитием позвоночника и спинного мозга во время бурного роста в юношеском возрасте. [8, 11]. Различные темпы роста между пациентами мужского и женского пола определяют более частую распространенность МА у мужчин. При наклоне головы может возникать компрессия спинного мозга за счет смещения твердой мозговой оболочки, способствующая развитию ишемии в вентральных отделах спинного мозга [7].

Материалы и методы

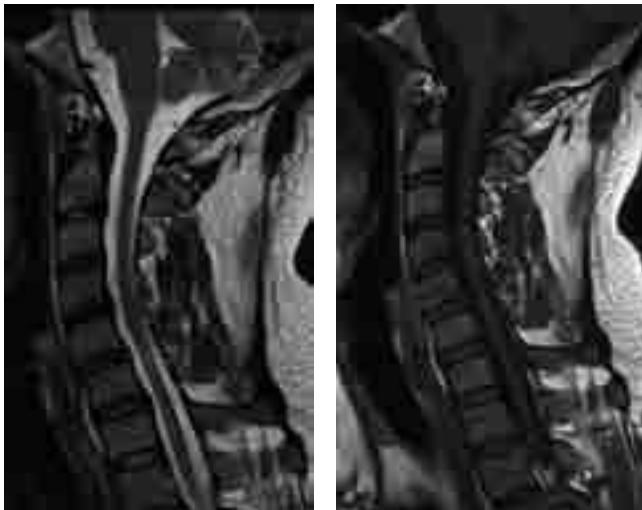
Обследовано 2 пациента с вероятным диагнозом МА. Методы исследования: клинко-неврологический, генеа-

логический, биохимический, электрофизиологический (игольчатая электромиография — ЭМГ, стимуляционная электронейромиография, выполненные на системе Viking Select) и нейровизуализационный (МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга, выполненные на аппарате Siemens).

Результаты

1-е клиническое наблюдение. Пациент К., 34 года, врач-стоматолог, обратился амбулаторно в СЗГМУ им. И.И. Мечникова с жалобами на слабость и утомляемость в дистальных отделах рук, более выраженную в левой кисти, затруднения при письме, выполнении мелких движений, периодические тянущие боли в мышцах предплечий. Из анамнеза известно, что сглаженность контуров мышц кистей наблюдалась с подросткового возраста.

В связи с родом деятельности шейный отдел позвоночника пациента испытывает значительные, преимущественно флексорные, статические нагрузки. С 29 лет в конце рабочего дня стала появляться переходящая слабость сгибателей и разгибателей пальцев левой кисти. Летом 2013 г. у пациента возникла выраженная слабость в дистальных отделах обеих рук, больше в левой. По результатам МРТ головного мозга и ангиографии магистральных артерий головного мозга и шеи от сентября 2013 г. значимых отклонений от нормы не выявлено. По данным МРТ шейного отдела позвоночника, выполненной в августе 2013 г., выявлено истончение спинного мозга на уровне межпозвоночного диска С5–С6, тела позвонка С6. Протяженность участка уменьшения размера спинного мозга — 2 см, минимальный передне-задний размер на уровне верхней трети тела С6 — 5 мм. Интенсивность сигнала от спинного мозга на этом уровне изменена, характеризуется гиперинтенсивным сигналом на T2 взвешенных изображениях (ВИ), STIR



А
Б

рис. 1: МРТ шейного отдела позвоночника пациента К.
В спинном мозге на уровне С5–С6 выявляется участок истончения, гиперинтенсивный на Т2 ВИ (А), изоинтенсивный на Т1 ВИ (Б). Определяется выраженное уменьшение передне-заднего размера спинного мозга, с локализацией зоны изменений в центральных отделах (В).

импульсной последовательности, изоинтенсивным сигналом на Т1 ВИ. Зона измененного сигнала располагается в центральных отделах спинного мозга, имеет однородную структуру, четкие контуры. В субарахноидальном и эпидуральном пространствах изменений не выявлено. На уровне сегментов С4–С5, С5–С6. С6–С7 выявляются выраженные дистрофические изменения позвоночника (рис. 1).

При исследовании моторного проведения у пациента К. в январе 2014 г. выявлено снижение амплитуд м-ответов с нервов рук. Сенсорное проведение в норме. Блоков проведения нет. При игольчатой ЭМГ мышц рук определяются признаки хронического денервационно-реиннервационного процесса. Заключение: хроническое поражение мотонейронов передних рогов на уровне сегментов С8–Т1 с 2-х сторон. Данных за генерализацию процесса нет.

Пациент получал нейрометаболическую и сосудистую терапию без существенного улучшения, последующие 6 мес симптоматика не нарастала. Повторно обследован в СЗГМУ им. И.И. Мечникова в январе 2014 г. Клиническая картина представлена амиотрофическим симптомокомплексом в виде умеренных гипотрофий мышц предплечий и выраженных гипотрофий мышц возвышений I и V пальцев, межкостных мышц, больше слева. Пальпация мышц безболезненная. Мышечная сила снижена в разгибателях кисти слева до 3 баллов, справа – до 4 баллов, в разгибателях пальцев слева – 4 балла, в мышце, приводящей мизинец, – до 4 баллов с двух сторон. В ногах парезов и атрофий нет. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук средней живости, S≤D; брюшные – живые; коленные и ахилловы рефлексы оживлены с 2-х сторон, D=S. Чувствительность не нарушена. Патологических рефлексов, координаторных



рис. 2. Пациент К. Асимметричные гипотрофии тыльных межкостных мышц.

расстройств, менингеальных симптомов нет. Наблюдается тремор пальцев вытянутых рук. В позе Ромберга устойчив. Пальпация паравerteбральных мышц и перкуссия остистых отростков безболезненна. Симптомов натяжения корешков и нервных стволов нет (рис. 2).

На фоне повторного курса нейрометаболической, антиоксидантной терапии пациент отмечал некоторое нарастание мышечной силы в руках. На протяжении последующих 6 мес заболевание не прогрессирует.

2-е клиническое наблюдение. Пациент Т., 51 года, работает инженером IT-отдела. Предъявляет жалобы на выраженную слабость и похудение мышц правой руки в проксимальном и дистальном отделах (не может поднять руку, возможны только движения пальцев), на холоде чувствует нарастание слабости. Родственники пациента, в т.ч. однопольный брат-близнец, не имеют нервно-мышечных заболеваний.

Заболевание началось в 20-летнем возрасте, когда появилось небольшое снижение силы в проксимальном отделе правой руки. Через 3 года, в 1986 г., в связи с нарастанием слабости мышц правой руки был госпитализирован в клинику нервных болезней ЛенГИДУВа. В неврологическом статусе определялись атрофии трапециевидной, двуглавой и трехглавой мышц правого плеча, снижение сухожильных рефлексов с рук справа. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника патологических изменений не выявлено. После курса симптоматической терапии существенного клинического эффекта не наблюдалось. Пациент был выписан с диагнозом «рефлекторный амиотрофический синдром», было высказано предположение о наличии мономиической амиотрофии. Со слов пациента, в последующие 17 лет заболевание не прогрессировало. Но в возрасте 40 лет без видимых причин усилилась слабость, развились атрофии мышц правого плеча, активные движения правой руки в проксимальном отделе стали невозможны, появились трудности при выполнении мелких движений правой кистью и фасцикуляции. На МРТ шейного отдела позвоночника от 2003 г. определялись минимальные изменения в виде выпрямления физиологического лордоза, умеренных дегенеративно-дистрофических изменений (уплотнение замыкательных пластин тел позвонков, уменьшения высоты межпозвоночных дисков). На уровне сегмента С6–С7 выявлена левосторонняя задне-латеральная грыжа диска размерами 0,36 на 0,12 см, межпозвоночные отверстия этого уровня интактны. Спинной мозг обычной конфигурации и структуры. Признаки нарушения ликвороциркуляции выявлено не было.



рис. 3. Пациент Т. Атрофии мышц возвышений большого пальца и мизинца правой руки.

После курса нейрометаболической терапии улучшения не было, но в дальнейшем состояние стабилизировалось.

Через 7 лет пациент вновь заметил некоторое нарастание слабости в руке. По результатам повторной МРТ шейного отдела позвоночника, выполненной в октябре 2010 г., визуализировалась задняя фораминальная протрузия межпозвонкового диска С6–С7 размером до 2 мм, умеренно деформирующая прилежащие отделы дурального мешка, без медулло-радикулярного конфликта, позвоночный канал и структура спинного мозга не изменены.

По результатам электронейромиографии не определялось нарушений сенсорного проведения и блоков проведения. Амплитуды м-ответов были снижены больше справа, морфология м-ответов нарушена. При исследовании игольчатым электродом выявлялись хронические денервационно-реиннервационные изменения в мышцах рук, более выраженные справа. Заключение: полученные данные могут соответствовать поражению мотонейронов на уровне С5–С8 справа и частично С8 слева.

В январе 2011 г. в связи с нарастанием мышечной слабости был госпитализирован в клинику нервных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова, где на основании данных обследования и наличия симптомов поражения нижнего мотонейрона на шейном уровне справа впервые был поставлен диагноз болезни Хираяма (МА). При последующем наблюдении течение заболевания относительно доброкачественное.

Контрольное обследование, проведенное через 3 года, отрицательной динамики не выявило. В неврологическом статусе: мышечная гипотония в правой руке; выраженные диффузные атрофии мышц плечевого пояса справа и правой руки (надостной, подостной, трапециевидной, дельтовидной, грудной, двуглавой и трехглавой мышц плеча, межкостных мышц, мышц возвышений большого пальца и мизинца). Сухожильные и периостальные рефлексы с рук справа отсутствуют, слева – низкие; коленные и ахилловы средней живости, D=S, подошвенные низкие. Силовой парез проксимальных мышц правой руки – до 1 балла, дистальных – до 1,5–2 баллов. Расстройств чувствительности, координации, патологических и менингеальных знаков нет (рис. 3, 4).

Данные лабораторных исследований: клинический анализ крови, мочи, биохимического анализа и уровень



рис. 4. Пациент Т. Диффузная правосторонняя атрофия мышц плечевого пояса и плеча.

электролитов крови в пределах физиологической нормы у обоих пациентов. Активность сывороточных ферментов крови (креатинкиназы и лактатдегидрогеназы) не повышена. Патологии со стороны эндокринных органов не обнаружено.

Обсуждение

Клиническая картина заболевания в обоих случаях представлена синдромом поражения нижнего мотонейрона с асимметричным верхним дистальным парезом у пациента К. и вовлечением в патологический процесс только одной верхней конечности у пациента Т. Особенностью представленных случаев является начало в молодом возрасте, наличие ограниченной зоны поражения спинного мозга (передние рога на шейном уровне) и доброкачественное течение заболевания.

МА чаще является диагнозом исключения. Прежде всего, необходимо проводить дифференциальный диагноз с дискогенной миелопатией, различными формами спинальной амиотрофии, боковым амиотрофическим склерозом, моторной мультифокальной невропатией (ММН), синдромом миелитом, объемным образованием спинного мозга, аномалиями кранио-verteбральной области и шейного отдела позвоночника [1, 3].

Данные рентгенографии и МРТ шейного отдела позвоночника у представленных больных позволили исключить синдром миелитом, объемный процесс в спинном мозге, а также диско-радикулярный конфликт. Отсутствие диссоциированных расстройств чувствительности также свидетельствует против синдром миелитом.

Результаты ЭМГ и ЭНМГ говорят в пользу переднеронового процесса и опровергают наличие блоков проведения, возможных при мультифокальной моторной невропатии.

С целью дальнейшей дифференциальной диагностики следует выполнить анализ крови на антитела к ганглиозидам (GM1), однако они выявляются лишь у четверти пациентов с ММН.

Одностороннее поражение на протяжении многих лет и наличие здорового близнеца исключает возможность спинальной амиотрофии у 2-го пациента. В свою очередь 1-му пациенту для окончательного исключения дистальной спинальной амиотрофии (тип V) необходимо выполнить ДНК-диагностику.

Учитывая столь длительное течение заболевания при отсутствии вовлечения в патологический процесс других конечностей и признаков поражения центрального мотонейрона, во 2-м клиническом наблюдении маловероятна модификация болезни в боковой амиотрофический склероз. Однако у 1-го пациента нельзя до конца исключить синдром «свисающих рук», как раннее проявление болезни мотонейрона. Необходимо отметить, что дебют его заболевания в подростковом возрасте свидетельствует против бокового амиотрофического склероза. Поэтому для окончательного суждения о характере патологии и установления диагноза у 1-го пациента требуется более длительное наблюдение, но, учитывая характерные находки на МРТ шейного отдела

позвоночника, данные анамнеза (флексионная установка шеи) диагноз МА более вероятен.

Второе наблюдение демонстрирует длительное течение заболевания, чередование периодов нарастания симптоматики и стабилизации состояния, возможно связанные с процессами текущей денервации и последующей реиннервации. Исключение других локальных причин поражения нижнего мотонейрона позволило выставить диагноз МА.

При клиническом синдроме нижнего мотонейрона необходимо проводить тщательное обследование и дифференциальную диагностику с МА, учитывая при этом возможность доброкачественного течения заболевания, не исключая дебют бокового амиотрофического склероза. Окончательный диагноз может быть поставлен только в результате длительного динамического наблюдения за пациентом.

Несмотря на то, что достоверная диагностика МА на ранней стадии заболевания сложна, а иногда и невозможна, мы считаем целесообразным проведение таким больным коррекции двигательного стереотипа и профилактики флексионной компрессии (воротник Шанца). Возможно, данные мероприятия могут предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Список литературы

1. Богданов Э.И., Нурмиева С.Р. Синдромы изолированной амиотрофии плечевого пояса и рук. Неврол. журн. 2010; 5: 4–9.
2. Дамулин И.В., Чуркина И.Г., Яворская С.А. и др. Мономелическая амиотрофия. Неврол. журн. 2005; 10 (3): 35–40.
3. Стучевская Т.Р., Казаков В.М., Руденко Д.И. и др. Болезни нижнего двигательного нейрона с преимущественным поражением верхних конечностей: это самостоятельные формы или атипичные варианты бокового амиотрофического склероза? Журн. неврол. и психиатр. 2006; 1: 14–20.
4. Bo Zhou, Lei Chen, Dongsheng Fan et al. Clinical features of Hirayama disease in mainland China. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2010; 11: 133–139.
5. Hassan K.M., Hirdesh Sahni I, Atul Jha. Clinical and radiological profile of Hirayama disease: A flexion myelopathy due to tight cervical dural canal amenable to collar therapy. Annals of Indian Academy of Neurology 2012; 15: 106–112.
6. Hirayama K., Toyokura Y., Tsubaki T. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. Psychiatria et Neurologia Japonica 1959; 61: 2190–2197.
7. Hirayama K. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). Handbook of Clinical Neurology, J. M. De Jong, Ed., 1991; 15: 107–120.
8. Kohno M, Takahashi H, Yagishita A, Tanabe H. „Disproportion theory” of the cervical spine and spinal cord in patients with juvenile cervical flexion myelopathy: A study comparing cervical magnetic resonance images with those of the normal controls. Surg Neurol 1998; 50: 421–430.
9. Nalini Atchayaram, Vasudev M.K., Gaurav Goel. Familial monomelic amyotrophy (Hirayama disease): Two brothers with classical flexion induced dynamic changes of the cervical dural sac. Neurology India 2009; 57 (6): 810–811.
10. Tashiro K., Kikuchi S., Itoyama Y. et al. Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006; 7: 38–45.
11. Toma S., Shiozawa Z. Amyotrophic cervical myelopathy in adolescence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 56–64.

Monomelic amyotrophy: a rare variant of lower motor neuron disorder (2 clinical cases)

T.M. Alekseeva, V.S. Demeshonok, N.Yu. Aleksandrov, A.D. Khalikov, M.G. Sokolova

I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Keywords: monomelic atrophy, Hirayama's disease, motor neuron disease, flexion myelopathy, amyotrophic lateral sclerosis, ALS.

Monomelic amyotrophy (MMA) is a rare variant of lower motor neuron disease with benign progression. The disease is characterized by muscular weakness and atrophy in the hand and forearm on one side or asymmetrical lesion of both upper limbs with the presence of cold paresis, fasciculations, and fine tremor of the fingers. Sensory disorders, pyramidal symptoms, and involvement of the leg muscles are not typical of it. The final diagnosis of

MMA can be made only on the basis of clinical neurological and electrophysiological tests as well as long-term follow-up of the patient. Timely recommendations for correction of the movement pattern and prevention of flexion compression may slow down the disease progression in some cases and, thereby, improve the quality of life of patients. The article describes two clinical cases with a probable diagnosis of MMA.

Контактный адрес: Демешонок Вера Сергеевна – асп. кафедры неврологии им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Тел./факс: +7 (812) 400-24-72; e-mail: Vera3009.85@mail.ru;

Алексеева Т.М. – проф. кафедры неврологии им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Александров Н.Ю. – доц. кафедры функциональной диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Халиков А.Д. – зав. отд. МРТ клиники «Скандинавия»;

Соколова М.Г. – доц. кафедры неврологии им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Церебросухожильный ксантоматоз

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Церебросухожильный ксантоматоз – редкое ауtosомно-рецессивное нарушение обмена холестерина и желчных кислот, связанное с геном стерол-27-гидроксилазы CYP27A1. Болезнь характеризуется варьирующим возрастом начала, прогрессирующим течением, широким спектром неврологических и экстракраневральных симптомов. Важная диагностическая роль принадлежит МРТ мозга. Методы верификации – определение холестанола в сыворотке и анализ ДНК. Своевременно начатое заместительное лечение хенодезоксихолевой кислотой позволяет замедлить прогрессирувание, в части случаев – предотвратить неврологическую инвалидизацию.

Ключевые слова: церебросухожильный ксантоматоз, ген CYP27A1, клиническое разнообразие, холестанол, ДНК-диагностика, хенодезоксихолевая кислота.

Церебросухожильный ксантоматоз (ЦСК), OMIM 213700, – редкое ауtosомно-рецессивное нарушение обмена холестерина и желчных кислот, обусловленное мутациями гена CYP27A1 (Synchome P450, subfamily 27A, polypeptide 1) в локусе 2q35. Болезнь характеризуется многообразными неврологическими и экстракраневральными симптомами и прогрессирующим течением. Это одна из немногих наследственных болезней, имеющих специфичное лечение, поэтому своевременное выявление ЦСК особенно важно.

Со времени первого описания L. van Bogaert и соавт. в 1937 г. [61] в мире накоплены сотни наблюдений. Средняя распространенность ЦСК – менее 5:100 тыс. чел. [38], но в разных странах и этнических группах варьирует: так, частота только случаев с мутацией p.Arg362Cys в Испании составила 1:800 тыс., а у европейцев в целом около 1:50 тыс. [38, 51]. Обнаружено локальное накопление ЦСК в Израиле: у евреев североафриканского происхождения (сефардов), а также в арабской религиозной общине друзов, причем если в инбредных семьях друзов все больные (2 большие семьи и 2 несемейных случая) были гомозиготами по общей мутации [35], то у сефардов найдены 3 разные мутации: две в 4 семьях марокканского происхождения и третья – в семье из Алжира, т.е. накопление у сефардов нельзя объяснить только эффектом родоначальника [52]. В обзоре В.М. Бергинера, в прошлом нашего соотечественника и сотрудника Научного центра неврологии, внесшего большой вклад в изучение ЦСК, отмечена высокая частота ЦСК у евреев-ашкенази в Израиле, Европе и США [1]; других указаний на это мы не встретили.

Связь ЦСК с обменом холестерина и желчных кислот известна с 1960-х гг., тогда же появилась биохимическая диагностика, с 1990-х гг. проводится ДНК-диагностика.

Ген CYP27A1, идентифицированный в 1991 г. [10], кодирует стерол-27-гидроксилазу – митохондриальный фермент, участвующий в катаболизме холестерина и синтезе желчных кислот. Дефицит стерол-27-гидроксилазы вследствие мутаций CYP27A1 ведет к подавлению синтеза желчных кислот, усиленному образованию холестанола (5-2-дигидро-производного холестерина) и накоплению

его в сыворотке и различных тканях. Именно накопление холестанола – основное патогенетическое звено ЦСК.

Зарегистрировано около 80 мутаций CYP27A1, миссенс- и нонсенс-мутации составляют 45% и 20% соответственно, мутации сайта сплайсинга – 18%, небольшие делеции/вставки – 10%. Таким образом, более 90% мутаций выявляются секвенированием гена; на долю делеций/дупликаций экзонов или всего гена, поиск которых требует других методов ДНК-анализа, приходится лишь около 7%. Мутации обнаружены во всех 9 экзонах гена и в нескольких интронах, но распределены неравномерно: 50% – в экзонах 6–8, 16% – в экзоне 2, 14% – в экзоне 4 [20, 22, 29, 37]. Генофенотипические корреляции не обнаружены [23, 51]. Ген CYP27A1 не связан с другими моногенными болезнями, но, вероятно, является одним из генов предрасположенности к спорадическому боковому амиотрофическому склерозу [17]; общий признак двух болезней – поражение мотонейронов (но при ЦСК – только центральных). Патогенетические механизмы ЦСК не полностью изучены [6, 7, 46]. Механизм накопления холестанола в мозге и сухожилиях недавно установлен, показана роль 27-гидроксихолестерина в поддержании гомеостаза холестерина мозга, но не выяснено, почему это накопление сопровождается накоплением холестерина и образованием ксантом. Также не выяснена природа очагового поражения белого вещества мозга у части больных [6]. ЦСК изучают на экспериментальных моделях, но между ЦСК человека и экспериментальными моделями есть различия, не нашедшие полного объяснения. У мышей с нокаутным геном CYP27A1 нет ксантом мозга и сухожилий (возможно, потому, что мыши обладают альтернативным путем синтеза желчных кислот), у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена синтез желчных кислот не усилен [6, 37].

Клиническая картина характеризуется значительным разнообразием и многосистемным поражением с широким спектром неврологических и экстракраневральных симптомов (табл. 1). Возраст начала варьирует, симптомы присоединяются постепенно, в разной последовательности. Нередко уже в младенчестве наблюдаются упорная диарея и задержка психомоторного развития, но эти неспецифичные признаки обычно расценивают как симптомы ЦСК ретроспективно. Очерченная картина формируется позже,

таблица 1: Клинические признаки ЦСК.

Органы и системы	Расстройства
ЦНС	Спастический паразепарез* (90%) Мозжечковая атаксия* (60%) Эпилепсия (35–50%) Атипичный паркинсонизм Дистония и другие гиперкинезы Небный миоклонус Задержка психомоторного развития Деменция Психические расстройства
Периферическая нервная система	Полинейропатия* (60–85%)
Зрение	Ранняя катаракта* Атрофия зрительных нервов Склероз сосудов сетчатки Ксантелазма век
Органы пищеварения	Хроническая диарея* (60–90%) Холестатическая желтуха новорожденных Желчекаменная болезнь
Сердечно-сосудистая система	Ранний атеросклероз и его осложнения
Костно-суставная и мышечная системы	Остеопороз, остеопения, грануломатоз костей, патологические переломы Ксантомы сухожилий и мышц* (> 90%)
Кожа	Ксантомы, ксантелазмы, липомы

*Наиболее частые и характерные признаки

чаще на 3-м десятилетии. В связи с этим истинный возраст начала не всегда можно определить. В группе 15 французских больных у 73% болезнь началась в детстве, у 27% – во взрослом возрасте, но диагноз у всех был установлен во взрослом возрасте: в среднем в 39 лет с разбросом 27–65 лет [36]. В испанской выборке средний возраст начала составил 19 лет, а возраст установления диагноза – 35 лет (23–44 года): с «отсрочкой» от 2 до 34 (!) лет [51].

Комплекс основных симптомов присутствовал уже в первом наблюдении: у двоюродных сибсов из инбредной семьи болезнь началась в 12–13 лет, при обследовании на 4-м десятилетии имелись мозжечковый и пирамидный синдромы, небный миоклонус, снижение интеллекта, катаракта, ксантомы сухожилий и ксантелазмы [61].

Первым специфичным симптомом часто является **катаракта**, которая может развиваться уже на первом десятилетии, чаще – после 20 лет, а примерно у 25% больных выявляется лишь позже 40 лет. Степень катаракты варьирует от выраженной до легкого помутнения хрусталика, но большинство больных до 50 лет переносят удаление катаракты, хотя бы одностороннее. Частичная атрофия зрительных нервов выявляется при обследовании у ряда взрослых больных и обычно не снижает зрение. Из 13 больных 32–54 лет у всех была катаракта, у половины – частичная атрофия зрительных нервов (бледность дисков), у трети – симптомы преждевременного старения сетчатки со склерозом сосудов [18].

Ранняя упорная **диарея**, обычно без органического поражения желудочно-кишечного тракта – очень характер-

ный симптом, имеющийся, по ретроспективным данным, в 50–90% случаев [5, 51, 63] Описаны холестатическая желтуха новорожденных, желчекаменная болезнь, полипы желчного пузыря [20, 46].

Ранний атеросклероз и связанная с ним сердечно-сосудистая патология развиваются нечасто, но требуют особого внимания: больных ЦСК относят к группе высокого риска атеросклероза и его осложнений. Тяжелый атеросклероз может возникнуть при нормальном содержании холестерина в сыворотке, анализ спектра липидов обнаруживает очень высокий уровень 27-гидроксихолестерина и низкий уровень липопротеидов высокой плотности [20].

Костная патология, сопровождающаяся уменьшением костной массы, создает риск переломов, усугубляющийся падениями из-за нарушений ходьбы. Уровень кальция, фосфатов и метаболитов вит. D в сыворотке не изменен, но снижены общая костная плотность и всасывание кальция в кишечнике. Степень остеопороза не коррелирует с другими симптомами [39]. Возможна ранняя потеря зубов.

Один из самых частых и ярких признаков – сухожильные и кожные **ксантомы**, появляющиеся в подростковом, чаще в молодом возрасте. Это плотные безболезненные подкожные образования, чаще связанные с сухожилиями или связками, вначале имеющие вид небольших узелков, и медленно увеличивающиеся. Характерны ксантомы ахилловых сухожилий, сухожилий разгибателей предплечья (в области локтевых суставов), кисти (тыльной поверхности), надколенника, шеи. Ксантомы могут быть крупными, множественными, но бывают и субклиническими, требуя целенаправленного выявления, а в части случаев отсутствуют [2, 20, 31, 63]. Ксантомы головного мозга редки. Описаны ксантомы легких, костей. Патоморфологическая картина ксантом при ЦСК неспецифична.

Наиболее значимы разнообразные **неврологические симптомы**.

В. Pio-de-la-Fuente и соавт. [51] выделили две формы по ведущим признакам поражения ЦНС: с преобладающими мозжечковыми и супратенториальными симптомами и с преобладанием спастичности (хроническая миелопатия), одна форма перекрываются, в частности, спастический паразепарез и атаксия очень часто сочетаются. Пирамидный и мозжечковый синдромы, появляющиеся обычно на 3-м десятилетии, варьируют по тяжести, но в итоге именно они, особенно пирамидный, обуславливают двигательную инвалидизацию у большинства больных.

Частым симптомом является моторно-сенсорная полинейропатия, которая носит смешанный аксонально-демиелинизирующий характер, может быть субклинической (выявляется при ЭНМГ); расстройства чувствительности редки [20, 24, 36, 50].

Эпилепсия не относится к самым частым признакам, но может быть первым и ведущим симптомом поражения ЦНС [48], носить фармакорезистентный характер [30].

Паркинсонизм – относительно редкий, но неоднократно описанный симптом ЦСК [2, 25, 41, 47, 53, 54, 57]. I. Rubio-Agusti и соавт. [53] наблюдали семейный случай ЦСК с паркинсонизмом и обобщили 13 литературных описаний. У пробанда развился кортикобазальный синдром, ранее

не описанный при ЦСК, у брата паркинсонизм сочетался с атаксией и когнитивными нарушениями. Внутрисемейное сходство по этому редкому симптому, имевшее место также в наблюдении Т. Ohno и соавт. [47], указывает на роль генетических механизмов в развитии паркинсонизма при ЦСК. Во всех проанализированных случаях паркинсонизм начался до 50 лет (в среднем в 40 лет) и сочетался с другими симптомами: пирамидными (93%), мозжечковыми (53%), когнитивными расстройствами (93%), катарактой (93%), ксантомами сухожилий (87%). На фоне сочетанных двигательных расстройств были выражены трудности ходьбы с падениями. Почти у всех лечившихся препаратами Л-ДОФА был эффект, но весьма ограниченный. Авторы подчеркивают, что в дифференциальной диагностике паркинсонизма, особенно раннего и сочетающегося с другими симптомами, надо учитывать ЦСК [53].

Другие экстрапирамидные расстройства – дистония, оромандибулярная дискинезия – еще более редки. J. Lagarde и соавт. наблюдали 6 больных с ранее не описанным при ЦСК экстрапирамидным расстройством: легкой дистонией рук и дистальными миоклониями; по нейрофизиологическим данным, миоклонус имел субкортикальный характер и отличался от оромандибулярного миоклонуса. Авторы предполагают, что описанный ранее при ЦСК тремор в действительности представляет собой миоклонические гиперкинезы, связанные с поражением проводящих путей между зубчатыми ядрами и базальными ганглиями [32]. Однократно описан блефароспазм [33].

Небный миоклонус наблюдался в первой описанной семье [61] и закрепился в перечне симптомов ЦСК, но оказался редким.

Несмотря на частую задержку развития в раннем возрасте, большинство больных до юношеского возраста имеют нормальное или субнормальное умственное развитие, но с начала 3-го десятилетия более чем в половине случаев интеллект медленно снижается, не достигая, однако, тяжелой степени деменции. Психические расстройства относительно редки, неспецифичны, имеют широкий спектр (нарушения поведения, депрессия, возбуждение, суицидальные попытки), иногда бывают выраженными и могут затруднять клиническую диагностику [8, 13, 21, 25, 27, 34, 36, 51, 58, 65]. M. Fraidakis обобщил данные литературы о психических расстройствах при ЦСК и проанализировал 13 случаев из клиники Сальпетриер: у 6 из 13 больных были те или иные расстройства психики: агрессивность, раздражительность, гиперактивность, депрессия, трое из шести в детстве слабо учились, у трех других была деменция; психоз наблюдался лишь у одного больного [21]. Действительно, описания психоза при ЦСК единичны. Описан необычный случай ЦСК с картиной лобно-височной деменции: у больного в подростковом возрасте появились ксантомы, в 44 года – симптомы лобно-височной деменции, при обследовании в 53 катаракты и атаксии не было [27]. У больной с единственным предшествующим симптомом – ксантомами ахилловых сухожилий – в 55 лет появились нарушения поведения, с 59 лет – когнитивный регресс и спастический паразетез; с 65 лет была лежачей и умерла от аспирационной пневмонии [65].

В семейных случаях ЦСК наряду со сходством у сибсов [47, 59] наблюдались внутрисемейные различия [31, 44, 63].

Описаны единичные больные – гетерозиготы по мутациям *CYP27A1*. У 44-летней женщины с прогрессирующей

лобной деменцией, спастическим паразетезом и биохимическими признаками ЦСК мутация была найдена только в одном аллеле; авторы не исключают возможности другого неврологического заболевания [28]. У взрослой больной с ксантомами сухожилий, помимо типичных биохимических признаков ЦСК, обнаружено резкое снижение стерол-27-гидроксилазы в культуре фибробластов, а при анализе ДНК – гетерозиготность по двум ранее не описанным нуклеотидным заменам в гене *CYP27A1*; предположено участие второго, неизвестного гена, определяющего активность стерол-27-гидроксилазы [58].

Нейровизуализация играет важную роль в диагностике и изучении ЦСК. Характерные МРТ-признаки – поражение зубчатых ядер мозжечка (симметричная гиперинтенсивность в режиме T2) и перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия; в значительной части случаев обнаруживаются атрофия мозжечка, реже – коры полушарий, гиперинтенсивность кортикоспинальных путей [3, 20, 22, 26, 36, 40, 51, 62, 67]. Частота отдельных МРТ-признаков в разных выборках варьирует. В группе 15 взрослых больных у всех имелись изменения МРТ: гиперинтенсивность зубчатых ядер в режиме T2 (47%), перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия (73%), лейкоэнцефалопатия сосудистого характера (7%), гиперинтенсивность кортикоспинальных путей (53%), атрофия бледных шаров, мозолистого тела, коры (33%) [36]. При ЦСК с паркинсонизмом атрофия мозжечка наблюдалась у всех больных, атрофия полушарий – у 80%, измененный сигнал с зубчатых ядер – у 80%, очаги в черной субстанции – лишь у 20% [53]. Обычная МРТ чаще не выявляет поражение подкорковых ганглиев при ЦСК с паркинсонизмом, но другие методы нейровизуализации дают дополнительную информацию. Позитронно-эмиссионная томография у двух больных выявила пресинаптическую дисфункцию стрионигральной системы [47]. У 44-летнего больного с асимметричным паркинсонизмом МР-спектроскопия обнаружила снижение дофаминергических функций в скорлупе и хвостатом ядре, соответствующее стороне акинетико-ригидного синдрома (в этом случае очаги в черной субстанции выявила и обычная МРТ) [54]. Специально адаптированная однофотонная эмиссионная томография (SPECT) позволяет оценить состояние постсинаптических дофаминергических функций [54, 57]. C. Su и соавт. провели SPECT пяти больным ЦСК: в двух случаях с паркинсонизмом обнаружены изменения стриарной области, отсутствовавшие у 3 больных без паркинсонизма, что указывает на вовлечение пресинаптических дофаминовых нейронов при ЦСК с паркинсонизмом [57]. Методы нейровизуализации информативны и в других аспектах ЦСК. МР-спектроскопия обнаруживает повышение лактата и повышение пиков липидов в FLAIR-гипоинтенсивных очагах и диффузное снижение пиков N-ацетиласпартата [20, 41, 55]. Диффузионная тензорная МРТ и воксельная морфометрия демонстрируют диффузное уменьшение объема серого и белого вещества [12, 26]. У больного с фенотипом лобно-височной деменции МРТ выявила диффузное поражение супратенториального белого вещества без изменений мозжечка, но SPECT продемонстрировала выраженную гипоперфузию мозжечка [27]. S. Chen и соавт. [14] использовали SPECT мышц для оценки митохондриальных функций. Динамику региональной перфузии мозга, по данным SPECT, можно использовать для оценки эффекта терапии [11, 12, 56]. M. Brienza и соавт. описали динамику МРТ у 56-летнего больного, лечившегося в течение 25 лет: две ксантомы мозга значительно увеличились, атрофия коры также выросла [9].

Другие инструментальные неврологические методы, применяемые при ЦСК, — электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция (для выявления поражения пирамидных путей и оценки динамики пирамидных функций на фоне лечения), исследование вызванных потенциалов — зрительных, соматосенсорных, стволовых [15, 24, 43, 50]. В диагностике экстракраниальных симптомов и оценке их динамики используют рентгенографию (костей, легких), УЗИ и МРТ сухожилий и другие методы.

Несмотря на распространение ДНК-диагностики ЦСК, первой остается *биохимическая диагностика*. Основным биохимическим признаком — повышенный уровень холестерина в плазме и сыворотке: показатель, в норме составляющий 330 ± 30 мкг/дл, при ЦСК увеличен в 5–10 раз и больше: до 100-кратного повышения [20, 36, 46]. Определение холестерина высокоинформативно: он повышен практически в 100% случаев. Однако этот тест, обычно проводимый методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии, выполняется лишь в относительно немногих специализированных лабораториях. Предлагаются модификации, упрощающие исследование и делающие его доступным для широкого круга лабораторий [16]. Уровень холестерина не изменен или снижен, снижено содержание хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК). Резко повышено содержание желчных спиртов в моче и плазме: в моче их уровень достигает 14000 ± 3500 нмоль/л (в норме отсутствуют), в плазме превышает норму $8,48 \pm 3,67$ нмоль/л в 500–1000 раз [20, 46]. В ЦСЖ повышено содержание холестерина и аполипопротеина В, но в практической диагностике исследование ЦСЖ не используется. Выявленное повышение лактата в сыворотке и в мозге (по данным МР-спектроскопии) не имеет диагностического значения. Определение холестерина используют для оценки биохимического эффекта терапии, но его уровень не коррелирует с тяжестью болезни в целом и с выраженностью отдельных симптомов [20, 36, 43, 46]. В современных исследованиях используются оба метода верификации: биохимический и молекулярно-генетический.

A. Mignatti и соавт. разработали несложный количественный показатель «подозрения на ЦСК», способствующий раннему выявлению болезни. На основе данных литературы и собственных наблюдений рассчитаны взвешенные значения отдельных признаков, разделенных на высокозначимые (100 баллов), значимые (50 баллов) и умеренно значимые (25 баллов). Как значимые расценены ранние симптомы системного поражения — катаракта, диарея, холестатическая желтуха, а также психоневрологические: снижение интеллекта, расстройства психики, спастический парализ, атаксия, поражение зубчатых ядер при МРТ; как высокозначимые — ксантомы сухожилий и болезнь сибсов. При сумме 100 баллов и более рекомендуется исследование холестерина. Повышенный холестерин или суммарный показатель 200 и более баллов, включающий один высокозначимый или 4 значимых признака, — показание к ДНК-диагностике. Преимущество индекса продемонстрированы на собственной выборке: при его использовании средний возраст установления диагноза $35,5 \pm 11,6$ лет снизился бы до $10,6 \pm 9,8$ лет! [42].

Дифференциальную диагностику проводят с различными наследственными и ненаследственными прогрессирующими болезнями ЦНС — рассеянным склерозом, наследственными спастическими параличами, наследственными атаксиями и др. [4, 64], а также с нарушениями липидного

обмена, особенно характеризующимися появлением ксантом [2, 20, 46]. Среди последних — очень редкая аутосомно-рецессивная болезнь ситостеролемия (ОММ 210250), проявляющаяся ксантомами разной локализации, ранним атеросклерозом, поражением суставов, гематологическими симптомами, повышением фитостерола в крови [19]. Z. Nicholls и соавт. [45], отмечая трудности дифференциальной диагностики ЦСК, видят перспективы раннего выявления в современных методах ДНК-диагностики — секвенировании нового поколения.

Основой *лечения* ЦСК является долгосрочная пероральная терапия желчными кислотами. Препарат выбора — ХДХК, в отличие от других желчных кислот (холевой, урсодезоксихолевой, таурохолевой), действующая не только на экстракраниальные, но и на неврологические симптомы ЦСК [1, 8, 20, 24, 30, 36, 43, 46, 49, 51, 66]. Длительное лечение корригирует обмен желчных кислот, снижает содержание холестерина в тканях, улучшает метаболизм мозга [11, 56] и в целом замедляет прогрессирование. Однако биохимический эффект не всегда сопровождается клиническим. На фоне лечения быстро прекращается диарея. Что касается других симптомов, эффект является частичным и наблюдается не у всех больных. У двух сибсов лечение ХДХК значительно повлияло на выраженные расстройства поведения и в меньшей степени на когнитивные нарушения [8]. В случае ЦСК с фармакорезистентной эпилепсией отмечено значительное снижение частоты припадков на фоне лечения ХДХК [30]. Из 15 больных французской выборки у 8 наблюдалось улучшение в начале лечения, затем у 5 из них состояние стабилизировалось, у остальных болезнь прогрессировала, четверо умерли [36]. В группе 25 длительно лечившихся больных испанцев у 60% продолжалось ухудшение, 20% умерли; выживаемость коррелировала со сроком между началом болезни и началом лечения [51]. В случае с фенотипом лобно-височной деменции когнитивные расстройства на фоне 3-летнего лечения прогрессировали, но новых неврологических симптомов не появилось [27]. Почти у всех больных ЦСК с паркинсонизмом расстройства нарастают, несмотря на лечение [53]. G. Yahalom и соавт. проанализировали эффект долгосрочного действия ХДХК на неврологические симптомы ЦСК у 16 израильских больных; возраст установления диагноза составил $22,6 \pm 10,8$ лет, возраст последнего обследования — $35,0 \pm 9,2$ г. (16–45 лет). У больных, начавших лечение позже 25 лет, неврологические симптомы и когнитивные расстройства были выражены больше, чем у начавших лечиться раньше, в части случаев с поздно начатым лечением продолжалось прогрессирование [66]. Таким образом, чем раньше начата терапия, тем больше шансов предупредить неврологические расстройства и прогрессирование, тогда как лечение, начатое на фоне уже развившихся неврологических расстройств, дает ограниченный эффект. Для оценки биохимического эффекта терапии повторно определяют холестерин сыворотки. В оценке клинической динамики используют методы нейровизуализации, исследование костной плотности [39], нейробиологические методы [50]. В группе 35 больных ЦСК с полинейропатией отмечено увеличение скорости проведения по нервам и усиление синтеза миелина в волокнах с частично сохранными аксонами на фоне лечения; помимо возраста начала эффект зависел от степени необратимых структурных изменений [50]. Для усиления эффекта ХДХК рекомендуют комбинировать ее с ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (статины), но самостоятельный эффект статинов не доказан. В качестве вспомогательных средств назначают вита-

мин Е, коэнзим Q10; отмечен эффект включения в терапию больших доз пирацетама – уменьшение атаксии [60]. В отдельных случаях применяли аферез липопротеинов низкой плотности [20]. По показаниям назначают антидепрессанты, антиконвульсанты, антипаркинсонические средства. Препараты Л-ДОФА при связанном с ЦСК паркинсонизме обычно малоэффективны, но описан неожиданный долгосрочный эффект антигистаминного препарата дифенилпиралин- гидрохлорида у 3 больных [47]. Резекция ксантом

ахилловых сухожилий нецелесообразна при двигательных расстройствах – это может усилить неустойчивость [44].

Медико-генетическое консультирование проводится, как при всех аутосомно-рецессивных болезнях: риск для потомства больных низкий, для сибсов – 25%; лабораторное обследование клинически здоровых младших сибсов больных позволяет выявить болезнь на ранней стадии и своевременно начать лечение.

Список литературы

1. Бергинер В.М. Ксантоматоз мозга и сухожилий. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 1992; 4: 13–22.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
3. Androdias G., Vukusic S., Gignoux L. et al. Leukodystrophy with a cerebellar cystic aspect and intracranial atherosclerosis: an atypical presentation of cerebrotendinous xanthomatosis. J. Neurol. 2012; 259: 364–366.
4. Bartholdi D., Zumsteg D., Verrips A. et al. Spinal phenotype of cerebrotendinous xanthomatosis – a pitfall in the diagnosis of multiple sclerosis. J. Neurol. 2004; 251: 105–107.
5. Berginer V., Gross B., Morad K. et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics. 2009; 123: 143–147.
6. Bjorkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. Curr. Opin. Lipidol. 2013, 24: 283–287.
7. Bjorkhem I., Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010; 396: 46–49.
8. Bonnot O., Fraidakis M., Lucanto R. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. CNS Spectr. 2010; 15: 231–236.
9. Brienza M., Fiermonte G., Cambieri C et al. Enlarging brain xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2015 Jan 8 [Epub ahead of print]
10. Cali J., Hsieh C., Francke U., Russell D. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J. Biol. Chem. 1991; 266: 7779–7783.
11. Caroppo P., D'Agata F., Mignarri A. et al. Brain metabolism changes after therapy with chenodeoxycholic acid in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. Neurol. Sci. 2013; 34: 1693–1696.
12. Chang C., Lui C., Wang J. et al. Multi-parametric neuroimaging evaluation of cerebrotendinous xanthomatosis and its correlation with neuropsychological presentations. BMC Neurol. 2010; 10: 59.
13. Chen Q., Liu W., Jiang B. et al. Fluoxetine-responsive depression in a Chinese cerebrotendinous xanthomatosis. Gen. Hosp. Psychiatry 2012; 34: e571–e574.
14. Chen S., Chang C., Huang S. et al. 99mTc-sestamibi thigh SPECT/CT imaging for assessment of myopathy in cerebrotendinous xanthomatosis with histopathological and immunohistochemical correlation. Clin. Nucl. Med. 2014; 39: e202–e207.
15. Chen S., Tsai N., Chang C. et al. Neuromuscular abnormality and autonomic dysfunction in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. BMC Neurol. 2011; 11: 63.
16. DeBarber A., Luo J., Giugliani R. et al. A useful multi-analyte blood test for cerebrotendinous xanthomatosis. Clin. Biochem. 2014; 47: 860–863.
17. Diekstra F., Saris C., van Rheenen W. et al. Mapping of gene expression reveals CYP27A1 as a susceptibility gene for sporadic ALS. PLoS One 2012; 7: e35333.
18. Dotti M., Rufa A., Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis; heterogeneity of clinical phenotype with evidence of previously undescribed ophthalmological features. J. Inherit. Metab. Dis. 2001; 24: 696–706.
19. Escolà-Gil J., Quesada H., Julve J. et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. Curr. Atheroscler. Rep. 2014; 16: 424.
20. Federico A., Dotti M., Gallus G. Cerebrotendinous xanthomatosis. GeneReviews.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/> Updated August 2013.
21. Fraidakis M. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. Translat. Psychiatry. 2013; 3: e302.
22. Gallus G., Dotti M., Mignarri A. et al. Four novel CYP27A1 mutations in seven Italian patients with CTX. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 1259–1262.
23. Gallus G., Dotti M., Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. Neurol. Sci. 2006; 27: 143–149.
24. Ginanneschi F., Mignarri A., Mondelli M. et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. J. Neurol. 2013; 60: 268–274.
25. Grandas F., Martin-Moro M., Garcia-Munozguren S., Anaya F. Early-onset parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. Mov. Disord. 2002; 17: 1396–1397.
26. Guerrero S., Stromillo M., Mignarri A. et al. Clinical relevance of brain volume changes in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010; 81: 1189–1193.
27. Guyant-Marechal L., Verrips A., Girard C. et al. Unusual cerebrotendinous xanthomatosis with fronto-temporal dementia phenotype. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 139A: 114–117.
28. Hansson M., Olin M., Floren C. et al. Unique patient with cerebrotendinous xanthomatosis. Evidence for presence of a defect in a gene that is not identical to sterol 27-hydroxylase. J. Intern. Med. 2007; 261: 504–510.
29. Human Gene Mutation Database, Cardiff (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
30. Kauffman M., Gonzalez-Morón D., Consalvo D., Kochen S. Cerebrotendinous xanthomatosis revealed in drug-resistant epilepsy diagnostic workup. Am. J. Med. Sci. 2012; 343: 332–333.
31. Kottahachchi D., Balasooriya B., Panangala L., Ranawaka U. Two siblings with cerebrotendinous xanthomatosis. Ceylon Med. J. 2012; 57: 128–129.
32. Lagarde J., Roze E., Apartis E. et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. Mov. Disord. 2012; 27: 1805–1810.
33. Lagarde J., Sedel F., Degos B. Blepharospasm as a new feature of cerebrotendinous xanthomatosis. Parkinsonism Relat. Disord. 2013; 19: 764–765.
34. Lee Y., Lin P., Chiu N. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with psychiatric disorders: report of three siblings and literature review. Chang Gung Med. J. 2002; 25: 334–340.
35. Leitersdorf E., Safadi R., Meiner V. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in the Israeli Druze: molecular genetics and phenotypic

- characteristics. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 55: 907–915.
36. *Lionnet C., Carra C., Ayrgnac X. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a multicentric retrospective study of 15 adults, clinical and paraclinical typical and atypical aspects. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2014; 170: 445–453.
 37. *Lorbek G., Lewinska M., Rozman D.* Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids - from mouse models to human diseases. *Febs J.* 2012; 279: 1516–1533.
 38. *Lorincz M., Rainier S., Thomas D., Fink J.* Cerebrotendinous xanthomatosis – possible higher prevalence than previously recognized. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1459–1463.
 39. *Martini G., Mignarri A., Ruvio M. et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92: 282–286.
 40. *Mignarri A., Dotti M., Del Puppo M. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis with progressive cerebellar vacuolation: six-year MRI follow-up. *Neuroradiology.* 2012; 54: 649–651.
 41. *Mignarri A., Falcini M., Vella A. et al.* Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:99–101.
 42. *Mignarri A., Gallus G., Dotti M., Federico A.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37: 421–429.
 43. *Mignarri A., Rossi S., Ballerini M. et al.* Clinical relevance and neurophysiological correlates of spasticity in cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Neurol.* 2011; 258:783–790.
 44. *Moghadasian M., Salen G., Frohlich J., Scudamore C.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 527–529.
 45. *Nicholls Z., Hobson E., Martindale J., Shaw P.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol.* 2015 Apr 10. [Epub ahead of print]
 46. *Nie S., Chen G., Cao X., Zhang Y.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 179 <http://www.ijrd.com/content/9/1/179>.
 47. *Ohno T., Kobayashi S., Hayashi M. et al.* Diphenylpyralineresponsive parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis: long-term follow up of three patients. *J. Neurol. Sci.* 2001; 182: 95–97.
 48. *Pedroso J., Pinto W., Souza P. et al.* Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav.* 2012; 24: 380–381.
 49. *Pierre G., Setchell K., Blyth J. et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31(Suppl 2): S241–S245.
 50. *Pilo B., de Blas G., Sobrido M. et al.* Neurophysiological study in cerebrotendinous xanthomatosis. *Muscle Nerve.* 2011; 43: 531–536.
 51. *Pilo-de-la-Fuente B., Jimenez-Escrig A., Lorenzo J. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 1203–1211.
 52. *Reshef A., Meiner V., Berginer V., Leitersdorf E.* Molecular genetics of cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of North African origin. *J. Lipid Res.* 1994; 35: 478–483.
 53. *Rubio-Agusti I., Kojovic M., Edwards M. et al.* Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1769–1774.
 54. *Schotsmans K., De Cauwer H., Baets J. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with asymmetric parkinsonism: a case with I-123-FP-CIT SPECT imaging. *Acta Neurol. Belg.* 2012; 112: 287–289.
 55. *Seidel S., Kasprian G., Prayer D. et al.* Visualisation of treatment response in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82: 703–704.
 56. *Selva-O'Callaghan A., Bardes I., Jacas C. et al.* SPECT imaging for brain improvement quantification in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 38–39.
 57. *Su C., Chang W., Huang S. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov. Disord.* 2010; 25: 452–458.
 58. *Sugama S., Kimura A., Chen W. et al.* Frontal lobe dementia with abnormal cholesterol metabolism and heterozygous mutation in sterol 27-hydroxylase gene (CYP27). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24: 379–392.
 59. *Suh S., Kim H., Park H. et al.* Three siblings with cerebrotendinous xanthomatosis: a novel mutation in the CYP27A1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2012; 55: 71–74.
 60. *Uygunoglu U., Gunduz A., Menku S. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the effectiveness of high-dose piracetam for the treatment of cerebellar and sensorial ataxia. *Cerebellum.* 2014; 13: 787–790.
 61. *Van Bogaert L., Scherer H.J., Epstein E.* Une forme cerebrale de la cholesterinose generalisee. Paris: Masson (pub.) 1937.
 62. *Vanrietvelde F., Lemmerling M., Mesprenue M. et al.* MRI of the brain in cerebrotendinous xanthomatosis (van Bogaert-Scherer-Epstein disease). *Eur. Radiol.* 2000; 10: 576–578.
 63. *Verrips A., van Engelen B., Wevers R. et al.* Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 520–524.
 64. *Waisfeld-Adams J., Sand I., Honce J., Lublin F.* Differential diagnosis of Mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jan 29. Epub. ahead of print.
 65. *Wallon D., Guyant-Maréchal L., Laquerrière A. et al.* Clinical imaging and neuropathological correlations in an unusual case of cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin. Neuropathol.* 2010; 29: 361–364.
 66. *Yahalom G., Tsabari R., Molshatzki N. et al.* Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2013; 36: 78–83.
 67. *Yoshinaga T., Sekijima Y., Koyama S. et al.* Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. *Intern. Med.* 2014; 53: 2725–2729.

Cerebrotendinous xanthomatosis

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Keywords: cerebrotendinous xanthomatosis, *CYP27A1* gene, clinical diversity, cholestanol, DNA diagnosis, chenodeoxycholic acid.

Cerebrotendinous xanthomatosis is a rare autosomal recessive disorder of cholesterol and bile acid metabolism associated with the sterol 27-hydroxylase gene *CYP27A1*. The disease is characterized by a varying age of the onset, progressive course, and wide range of the neurological and extraneural symptoms. MRI of the

brain plays an important diagnostic role. Measurement of the serum cholestanol level and DNA analysis are verification methods. Timely started chenodeoxycholic acid replacement therapy enables slowing down the disease progression and, in some cases, preventing neurological disability.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Москва, ул. Москворечье, д. 1. Тел.: +7 (499) 324-87-72, e-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. – зав. лабораторией наследственных болезней обмена вещества ФГБНУ МГНЦ.

1-я НАЦИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НАРУШЕНИЯМ ГЛОТАНИЯ (С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ)

И.А. Авдюнина

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

1 июня в Москве, в Доме учёных на Пречистенке, впервые в России состоялась конференция, посвящённая проблемам нарушенного глотания (дисфагии), имеющим исключительную важность и клиническую значимость как для одного больного, так и для общества в целом. Конференция стала первым общероссийским мероприятием в рамках масштабного научно-образовательного проекта, инициируемого и организуемого Научным центром неврологии. Целью проекта является объединение широкого круга специалистов, участвующих в скрининге, диагностике, мониторинге, реабилитации и питании пациентов с дисфагией для внедрения мультидисциплинарного подхода к проблемам больных с нарушенным глотанием и для решения задач грамотного лечения дисфагии и профилактики её осложнений. Основная аудитория проекта включает неврологов, логопедов, онкологов, педиатров, анестезиологов-реаниматологов, отоларингологов, гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, рентгенологов/радиологов, эндоскопистов, психиатров, стоматологов, эндокринологов, диетологов (нутрициологов), физиотерапевтов, средний медицинский персонал.

Примечательно, что конференция была посвящена памяти профессора Любови Михайловны Поповой (1916–2000) – основателя отечественной реаниматологии, выдающегося ученого, талантливого врача, создателя и многолетнего руководителя респираторно-реанимационного отделения НИИ неврологии (ныне Научного центра неврологии), долгие годы отдавшей изучению различных нарушений витальных функций организма, в том числе нарушениям глотания.

В конференции «Проблемы выявления, диагностики и ведения нарушений глотания» приняли участие 157 специалистов из Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Екатеринбургa и Свердловской области, Хабаровска, Ивановской области, Перми, Саратова и Казани. В рамках конференции были представлены 9 докладов, отражавших три взгляда на проблемы дисфагии: европейский, американский и российский. Европейский был представлен Президентом Европейского общества по нарушениям глотания (ESSD) Pere Clavé, американский – логопедами (SLP) из США N. Rowe, A. Soufer, L. Ramig и S. Fox, российский – А.А. Белкиным (Екатеринбург), И.А. Авдюниной (Москва), Е.В. Селивёрстовой (Москва), В.В. Селивановым (Москва), Э.Р. Валитовой (Москва).

Конференции предшествовал практический курс «Функциональная анатомия и физиология акта глотания», про-



Конференцию открывает заместитель директора Научного центра неврологии, профессор Маринэ Мовсесовна Танашиян.

ведённый 31 мая специалистами из Научного центра неврологии, МКНЦ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина и логопедами из США на базе Научного центра неврологии (Волоколамское шоссе, 80). Слушателям были прочитаны микролекции не только о структурах, участвующих в глотании, и его физиологии у взрослых и детей, но и практическому применению этих знаний при клинической оценке дисфагии, при видеорентгеноскопии и гибкой носовой эндоскопии глотания и реабилитации дисфагии у взрослых и детей.

На конференции было принято Постановление, содержание которого приводится ниже.

Затруднение глотания является частой жалобой больных с различными заболеваниями. Дисфагия, тяжесть которой варьируется от умеренных нарушений до полной неспособности глотать, приводит к клинически значимым осложнениям, таким как аспирационная пневмония, недостаточность питания и/или обезвоживание, ухудшение качества жизни и летальный исход.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), код дисфагии R13. Однако в России не существует практики регистрации этого синдрома, поэтому уровень ресурсов, предназначенных



Участники конференции.

пациентам с дисфагией, не соответствует распространённости, заболеваемости, смертности и расходам, обусловленным осложнениями дисфагии. Мы полагаем, что идентификация дисфагии в качестве угрожающего жизни синдрома должна повлечь изменения в сфере оказания медицинских и социальных услуг в ближайшем будущем. Наша конференция должна стать отправной точкой для этого процесса.

Конференция констатирует четыре основных тезиса для обдумывания и распространения среди медицинской аудитории:

- 1. Дисфагия – частый и очень серьёзный синдром со специфическими осложнениями, которые могут привести к смерти.*
- 2. Дисфагия должна быть выявлена и диагностирована.*
- 3. Дисфагию можно лечить, и это лечение является экономически выгодным, потому что позволяет избежать осложнений.*
- 4. Диагностика и лечение дисфагии требуют междисциплинарного и мультидисциплинарного подхода.*

Основная цель научно-образовательного проекта, инициированного Научным центром неврологии, создать на основе научно обоснованных и самых современных методов по диагностике и реабилитации дисфагии прослойку специалистов, хорошо осведомлённых в её различных аспектах и способных улучшить клиническое ведение пациентов с нарушенным глотанием. Для осуществления этой цели следует сделать конференции по нарушениям глотания регулярными.

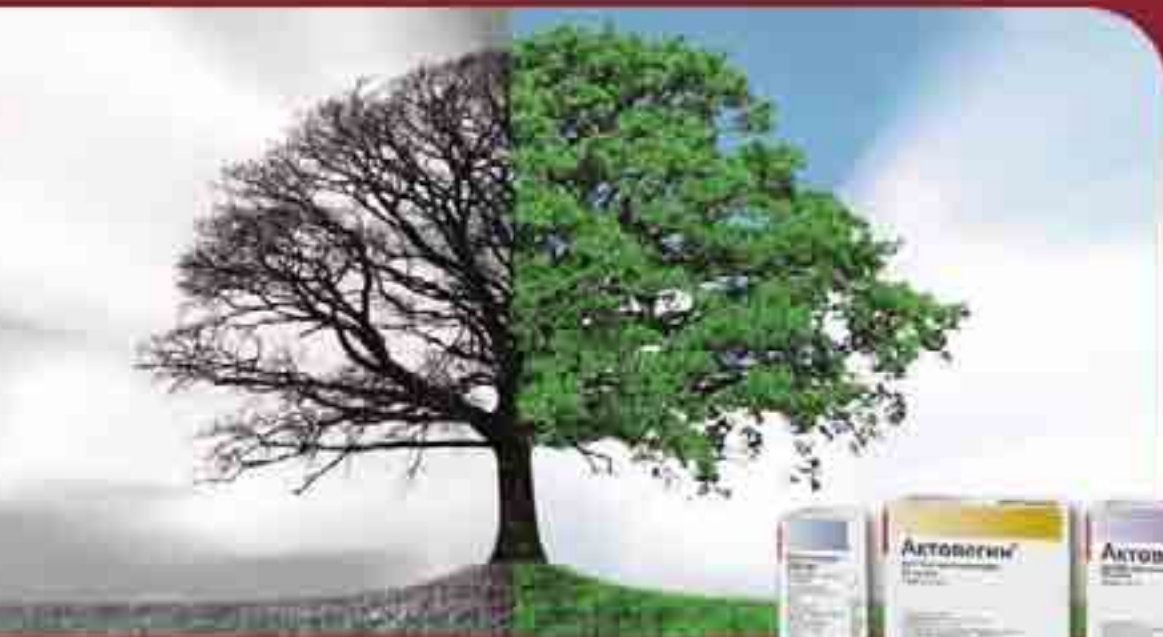
Конференция поручает Научному центру неврологии создать рабочую группу для подготовки и организации Национального общества по нарушениям глотания.

Контактный адрес: Авдюнина Ирина Александровна – канд. мед. наук, старш. научн. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-10.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для 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 полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови теллят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы: Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

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



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Научный центр неврологии



Уважаемые коллеги!

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

приглашает вас принять участие в мероприятиях,
посвященных 70-летию Центра

• Торжественный Ученый совет

2 декабря 2015 года

• III Национальный конгресс

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

3–4 декабря 2015 года

Научный центр неврологии вспоминает важнейшие даты, события и лица своей истории, приветствует ведущих ученых в области неврологии, нейрохирургии и нейронаук, принимает поздравления от наших друзей и коллег!

Контактное лицо по вопросам проведения торжественного Ученого совета –
Ученый секретарь Научного центра неврологии, к.м.н. Е.В. Гнедовская
(gnedovskaya@gmail.com, +7 499 740 80 79)

Дополнительная информация об участии в Конгрессе на сайте www.neurology.ru



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
**«Научный центр
неврологии»**



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ



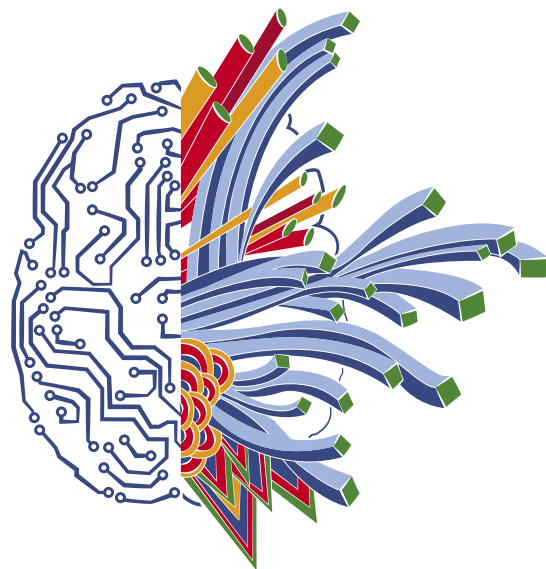
ОТКРЫТЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУКИ
И ТЕХНОЛОГИЙ

Осенний научный форум ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОНАУКИ К ПРАКТИКЕ

12 ноября 2015 года
Москва

В рамках форума пройдет
«Конкурс прикладных идей
молодых ученых в области
нейронаук».

Получить подробную информацию и
оставить заявку на участие в конкурсе
Вы можете узнать на официальном сайте
форума www.neuroidea.ru



Партнеры:



АСИММЕТРИЯ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Нейрософт
Маркетинг, диагностическое оборудование



SIEMENS



Нейрософт
Маркетинг, диагностическое оборудование

PBK

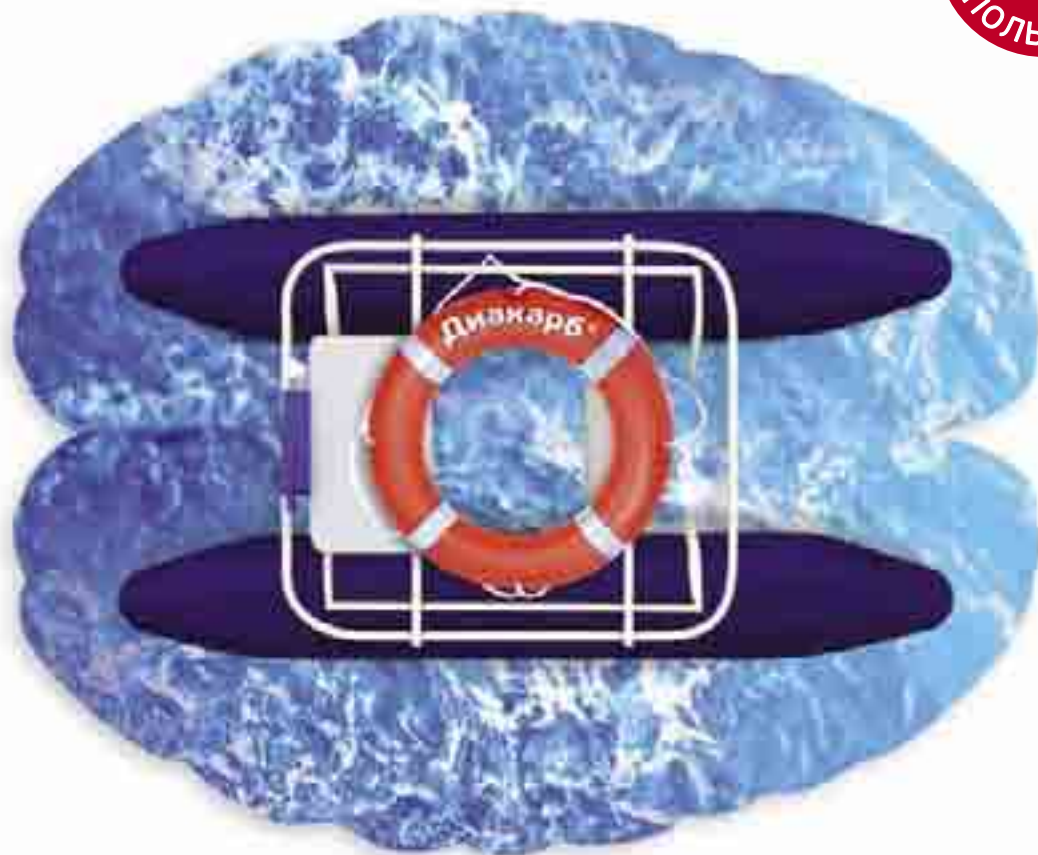
Контакты:

www.neuroidea.ru
info@neuroidea.ru
+7 (499) 740-80-79
(Екатерина Молькова,
Оргкомитет)



Диакарб®

Уникальный¹ системный ингибитор карбоангидразы²



Для эффективного лечения ликвородинамических нарушений и внутричерепной гипертензии²

- Важный компонент комплексной терапии острой ЧМТ и отдаленных последствий
- Долгосрочный опыт эффективного применения³
- Новая упаковка – 30 таблеток



1. Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на 08.12.2014

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ДИАКАРБ®

3. Посттравматическая головная боль: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. Е. Филатова, Врач, №5, 2013, 26-30 с.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр неврологии»



МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЙ НЕЙРОХИРУРГИИ ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Э.И. КАНДЕЛЯ

8 - 10 октября
2015 года

Гостиница «Holiday Inn
Белорусская»
г. Москва, ул. Лесная, 15

Посещение конференции платное. Более подробную информацию
Вы можете узнать на официальном сайте конференции: <http://spine.ru>

Программный Оргкомитет
Гуща Артем Олегович
Заведующий нейрохирургическим
отделением, д.м.н.
Тел.: 8 (495) 490-21-19
E-mail: agou@endospine.ru
www.neurology.ru

Технический организатор
Молькова Екатерина Леонидовна
Тел.: 8 (499) 740-80-79
E-mail: nko@neurology.ru
www.neurology.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ»

8-9 октября 2015 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины Сесиль»

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ:

- «Неврологические заболевания как основная причина сокращения продолжительности жизни и нарушения социальной адаптации»
- «Современные возможности лечения эпилепсии. Случаи из практики»
- «Эмоциональная лабильность, расстройства вегетативной нервной системы и боль у женщин с нарушениями менструального цикла»
- «Психологические аспекты взаимодействия врача и пациента»
- «CADASIL — особенности МР-визуализации клинического случая наследственного семейного заболевания»

Доклады читают: д.м.н., профессор, член Европейской академии эпилепсии, Президиума Всероссийского общества неврологов А.С. Петрухин, д.м.н., профессор, Член Европейской Академии Эпилепсии, Вице-президент «Объединения врачей-эпилептологов и пациентов» России К.В. Воронкова и другие.

ТАКЖЕ В ПРОГРАММЕ МАСТЕР-КЛАСС ПО АНАЛИЗУ ПАТОЛОГИЙ,
ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ МРТ-ДИАГНОСТИКЕ

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАН
СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции,
могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2015

+7 495 540 540 3 (127)

doc@mrt24.ru

www.neurology-msk.ru

В теме письма указывайте
«Конференция «Практическая неврология»»

нимесулид **Нимесил®**



Точность попадания в цель!²

- Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,*}
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁴

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C, Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.

2. Rainsford KD, Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137.

3. Bianchi M, Brogгинi M, Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.

4. Laporte JR et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.

* по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата НИМЕСИЛ®. Показания к применению: Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом; альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к нимесулиду или к одному из компонентов препарата; гиперэргические реакции связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид; одновременный прием лекарственных средств с потенциальной гепатотоксичностью; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе; наличие в анамнезе цереброваскулярных кровотечений или других кровотечений, а также заболеваний, сопровождающихся кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; дети в возрасте до 12 лет; беременность и период лактации; алкоголизм, наркозависимость. **С осторожностью:** тяжелые формы артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, клиренс креатинина менее 60 мл/мин; инфекции вызванной *Neisseria meningitidis*; пожилой возраст; длительное предшествующее использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. Способ применения и дозы: Нимесил® принимают внутрь, по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней.

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Прененская набережная, д. 10; БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

пфт.mod. утверждено в печать 31.01.14

Продолжается подписка
на 2015 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2015 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

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»**, тел.: **(499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)

7	7	0	4	1	9	3	7	2	1	4	0	7	0	2	8	1	0	5	0	0	1	7	0	0	0	4	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

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

(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **044525219**
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **30101810500000000219**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»
(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

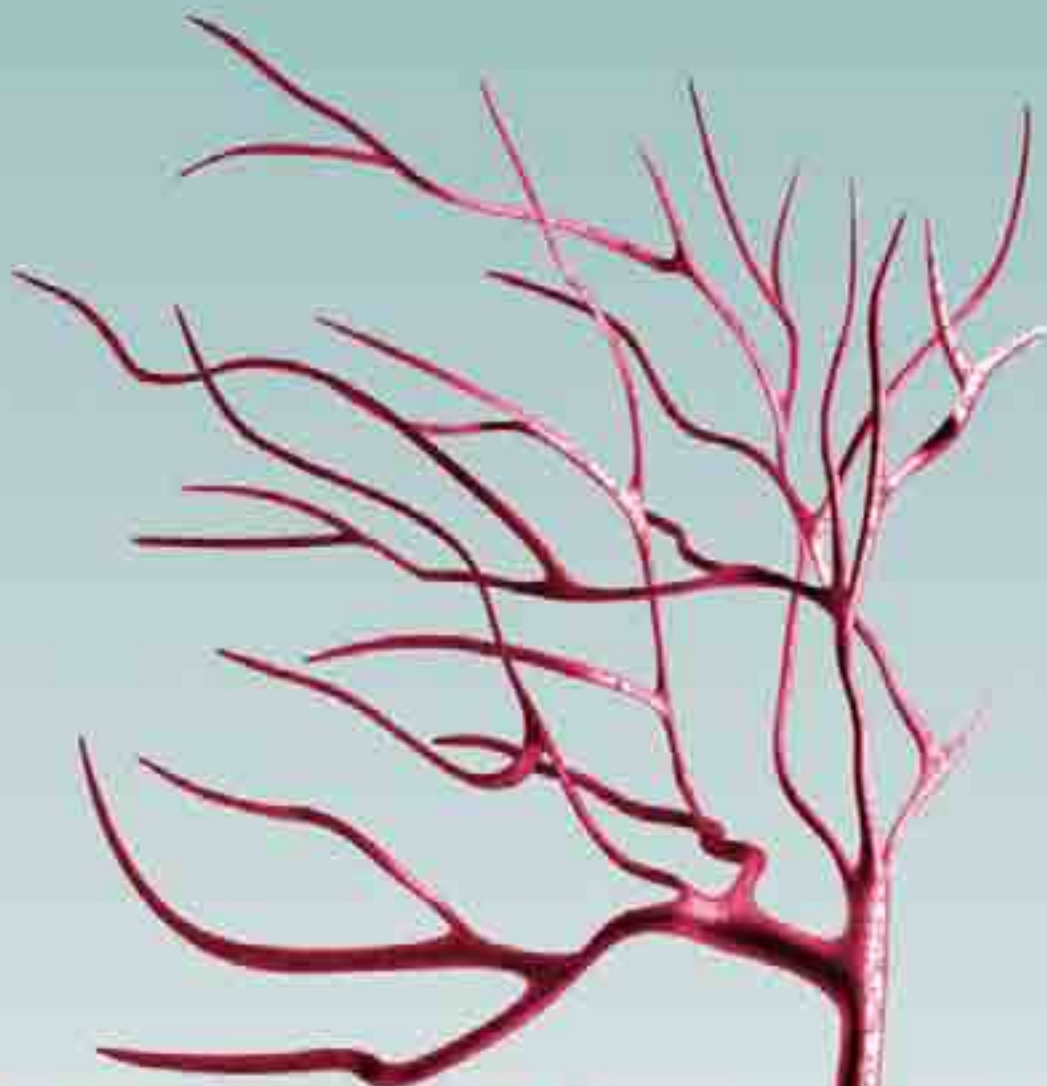
Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

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



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40*

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Курантил® (дипиридамола гидрохлорид) - это лекарственное средство, обладающее антиагрегантными и вазодилатирующими свойствами. Курантил® применяется для профилактики тромбозов и ишемических осложнений при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, инсульте, при лечении периферической сосудистой патологии. Курантил® не применяется при наличии острых тромбозов, при приеме антикоагулянтов, при приеме нитратов, при приеме препаратов, содержащих железо. Курантил® противопоказан при приеме алкоголя, при приеме препаратов, содержащих железо, при приеме препаратов, содержащих калий, при приеме препаратов, содержащих кальций, при приеме препаратов, содержащих магний, при приеме препаратов, содержащих цинк, при приеме препаратов, содержащих медь, при приеме препаратов, содержащих никель, при приеме препаратов, содержащих кобальт, при приеме препаратов, содержащих молибден, при приеме препаратов, содержащих ванадий, при приеме препаратов, содержащих селен, при приеме препаратов, содержащих йод, при приеме препаратов, содержащих бром, при приеме препаратов, содержащих литий, при приеме препаратов, содержащих натрий, при приеме препаратов, содержащих калий, при приеме препаратов, содержащих кальций, при приеме препаратов, содержащих магний, при приеме препаратов, содержащих цинк, при приеме препаратов, содержащих медь, при приеме препаратов, содержащих никель, при приеме препаратов, содержащих кобальт, при приеме препаратов, содержащих молибден, при приеме препаратов, содержащих ванадий, при приеме препаратов, содержащих селен, при приеме препаратов, содержащих йод, при приеме препаратов, содержащих бром, при приеме препаратов, содержащих литий.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

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



Сокращенная информация по применению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** *очень редко:* аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по 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 «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: июль 2015

