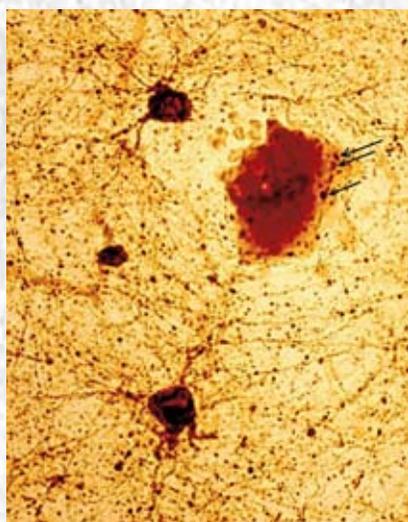


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

4



## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

Эпидемиология цереброваскулярной патологии в Ульяновске  
Клинико-ультразвуковые сопоставления при наследственных невропатиях  
Наследственные заболевания нервной системы в Таджикистане  
Реабилитационные мероприятия при писчем спазме

### ***Фундаментальная неврология***

Иннервация сосудов подкорковых образований мозга

## **Технологии**

---

Новые технологии количественной оценки головокружения

## **Научный обзор**

---

Экстрапирамидные расстройства после инсульта  
Регенеративный потенциал мозга

## **Клинический разбор**

---

Апраксия мочеиспускания

## **Лекция**

---

Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей

## 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.  
Ю.Я. Варакин — д.м.н., проф.  
И.А. Завалишин — д.м.н., проф.  
Л.А. Калашникова — д.м.н., проф.  
В.Г. Скребицкий — д.б.н., проф.,  
член-корреспондент РАН  
Н.Н. Яхно — д.м.н., проф.,  
академик РАН

Н.Н. Боголепов — д.м.н., проф.,  
академик РАН  
Т.С. Гулевская — д.м.н., проф.  
А.С. Калдыков — д.м.н., проф.  
В.Н. Корниенко — д.м.н., проф.,  
академик РАН

## Редакционный совет

Г.Н. Бельская — д.м.н., проф.  
М.Ф. Исмагилов — д.м.н., проф.  
Л.Б. Лихтерман — д.м.н., проф.  
К.В. Лядов — д.м.н., проф.,  
член-корреспондент РАН  
М.М. Одинак — д.м.н., проф.,  
член-корреспондент РАН  
С.В. Прокопенко — д.м.н., проф.  
А.А. Скоромец — д.м.н., проф.,  
академик РАН  
И.Д. Столяров — д.м.н., проф.  
Л.Г. Хаспекоев — д.б.н.  
В.П. Чехонин — д.м.н., проф.,  
академик РАН

А.И. Григорьев — д.м.н., проф., академик РАН  
Е.И. Гусев — д.м.н., проф.,  
академик РАН  
С.А. Лимборская — д.б.н., проф.  
В.В. Машин — д.м.н., проф.  
П.И. Пилипенко — д.м.н., проф.  
В.И. Скворцова — д.м.н., проф.,  
член-корреспондент РАН  
А.И. Федин — д.м.н., проф.  
Л.А. Черникова — д.м.н., проф.  
В.И. Шмырев — д.м.н., проф.

## 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 Yu.Ya. Varakin — D.Med.Sci  
Professor I.A. Zavalishin — D.Med.Sci  
Professor L.A. Kalashnikova — D.Med.Sci  
Professor V.G. Skrebitskiy — D.Biol.Sci,  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences  
Professor N.N. Yakhno — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences

Professor N.N. Bogolepov — 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 V.N. Korniyenko — D.Med.Sci,  
member of the Russian Academy of Sciences

## Editorial Council

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

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 8. № 4 2014  
www.annaly-nevrologii.ru

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент: В.Б. Тараторкин. Генеральный директор: Е.М. Акимова,  
отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.  
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru), [www.soveropress.ru](http://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](http://www.annaly-nevrologii.ru). Плата с аспирантов за публикации не взимается.

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз.

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

На 1-й с. обложки: рис. 2Б из статьи Л.А. Бережной (с. 26)

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

4

#### *Клиническая неврология*

Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска

*Л.А. Белова, В.В. Машин, Л.В. Сапрыгина, М.А. Кравченко, Е.В. Гнедовская, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин, З.А. Суслина*  
Ульяновский государственный университет; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);  
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России (Москва)

---

Клинико-ультразвуковые и нейрофизиологические сопоставления при наследственной моторно-сенсорной невропатии

9

*Н.Б. Вуйцик, А.О. Четкин, Э.В. Павлов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин*  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

---

Эпидемиология наследственных заболеваний нервной системы в Республике Таджикистан (на примере Гиссарского района)

15

*Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминова*  
Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино (Душанбе, Республика Таджикистан)

---

Реабилитационные мероприятия при писчем спазме

19

*О.А. Шавловская*  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

---

#### *Фундаментальная неврология*

24

Иннервация сосудов подкорковых образований головного мозга человека гистоиммунопозитивными нейронами

*Л.А. Бережная*  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

---

---

## Технологии

32

Головокружение: новые технологии количественной оценки и их роль в дифференциальной диагностике вестибулярной дисфункции

*С.А. Лихачев, И.П. Марьенко*

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Минздрава Беларуси (Минск, Республика Беларусь)*

---

---

## Научный обзор

38

Экстрапирамидные расстройства у лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

*Н.В. Пизова*

*Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России*

---

---

Регенеративный потенциал головного мозга: популяционный состав и формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах

44

*Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, Н.А. Малиновская, Я.В. Горина, О.Л. Лопатина, Е.А. Тепляшина, Е.А. Пожиленкова, А.С. Замай, А.В. Моргун, А.Б. Салмина*

*Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России*

---

---

## Клинический разбор

53

Апраксия мочеиспускания: феноменология синдрома и дифференциальный диагноз с другими формами постинсультной корковой дизурии

*М.А. Домашенко, П.Г. Шварц, С.В. Попов, И.В. Бородулина, В.В. Шведков, М.Ю. Максимова, А.С. Кадыков*  
*ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

---

## Лекция

60

Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей

*Л.М. Щугарева, А.С. Иова, О.В. Иванова, Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, Н.В. Станчева, С.Н. Бондаренко, Т.А. Хуторная, Л.С. Зубаровская*

*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Детская городская больница № 1 (Санкт-Петербург); Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)*

# Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска

Л.А. Белова, В.В. Машин, Л.В. Сапрыгина, М.А. Кравченко, Е.В. Гнедовская,  
Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин, З.А. Суслина

Ульяновский государственный университет; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва); ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России (Москва)

*Проведено эпидемиологическое исследование открытой популяции в возрасте 40–59 лет, проживающих на территории двух врачебных терапевтических участков базовой поликлиники г. Ульяновска. Обследовано прошли 500 чел., в том числе 157 мужчин и 343 женщины. Средний возраст составил 51,1±6,8 лет. Артериальная гипертония (АГ) диагностирована у 46,8% пациентов. Распространенность «определенных» случаев цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в изучаемой популяции была 25,4%, в том числе: гипертонические церебральные кризы (ГЦК) – 3,6%, транзиторные ишемические атаки – 0,6%, инсульт – 3,6%, начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) – 7,0% и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – 10,6%. Распространенность всех форм ЦВЗ у мужчин и женщин была сходной, кроме значительного преобладания у женщин ГЦК. В структуре ЦВЗ доминировали два типа патологии: ДЭ и НПНКМ, на долю которых приходилось 68,8% всех случаев ЦВЗ. Значительная распространенность начальных проявлений ЦВЗ (НПНКМ и ДЭ I стадии), составляющих 52% всех ЦВЗ, делает актуальной активное проведение профилактики острых и тяжелых хронических форм ЦВЗ.*

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, дисциркуляторная энцефалопатия, распространенность, эпидемиология.

Высокие показатели инвалидности и смертности от сосудистых заболеваний головного мозга обуславливают чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов патологии [2, 10]. С конца 1960-х гг. в рамках программы ВОЗ Институтом неврологии АМН СССР неоднократно организовывалось изучение распространенности ЦВЗ в отдельных городах страны методом скрининга открытой популяции с использованием унифицированных диагностических критериев [11]. Изучение эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга позволило установить значительную распространенность ЦВЗ в мужской и женской популяциях трудоспособного возраста, преобладание в структуре ЦВЗ начальных проявлений этой патологии, значительное увеличение распространенности сосудистых заболеваний с возрастом, высокую корреляцию распространенности цереброваскулярных и кардиоваскулярных болезней, различия показателей распространенности ЦВЗ в отдельных городах и регионах страны [3]. Бесспорным является факт, что без эпидемиологических исследований ЦВЗ невозможно адекватно судить не только о распространенности этой патологии, но и об эффективности лечебно-профилактических мероприятий [8]. Известно, что сведения учреждений здравоохранения о частоте и

распространенности болезней системы кровообращения существенно отличаются от данных регистров и скринингов населения [5, 7]. Проведение популяционного исследования в г. Ульяновске в рамках проекта Международной ассоциации неврологии и нейронаук (МАНН) с анализом факторов риска, клиники и прогностической значимости начальных проявлений сосудистых поражений мозга позволит получить реальные эпидемиологические данные о ЦВЗ в популяции города, разработать научно обоснованные рекомендации для учреждений первичного звена здравоохранения по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, охране и укреплению здоровья населения Ульяновской области [1].

## Пациенты и методы

В рамках многоцентрового исследования МАНН проведено одномоментное эпидемиологическое сплошное обследование открытой популяции мужчин и женщин 40–59 лет, проживающих на территории двух терапевтических врачебных участков ГУЗ городской поликлиники № 1 им. С.М. Кирова г. Ульяновска. Выявлялись следующие формы ЦВЗ: начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, транзиторные ишемические атаки (ТИА),

гипертонические церебральные кризы, инсульты, хронические нарушения мозгового кровообращения, обозначаемые термином дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Диагноз ЦВЗ ставился в соответствии с критериями НЦН РАМН [11, 12]. Как принято в эпидемиологических исследованиях, диагностировались «определенные» и «возможные» случаи патологии. К определенным случаям ЦВЗ относили те из них, которые полностью соответствовали принятым критериям диагностики различных форм данной патологии. Возможными считали случаи, при которых сообщаемые обследуемыми сведения оказывались нечеткими, отсутствовали подтверждающие медицинские документы или не выявлялось системное сосудистое заболевание.

Для статистической обработки результатов использовался Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 8,0 (StatSoft, США). Количественные данные описаны с помощью среднего и стандартного квадратического отклонения (медианы и квартилей), качественные данные представлены в виде абсолютных значений, процентов и долей. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет доверительного интервала (ДИ) выполнялся откорректированным методом Вальда. Для всех критериев и тестов различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На исследуемых двух терапевтических участках территориальными поликлиниками зарегистрированы 1408 чел. в возрасте 40–59 лет: 578 мужчин (41,1%) и 830 женщин (58,9%). Из них обследовано 35,5% (500 из 1408 чел.), в том числе 157 мужчин (27,2% от общего числа мужчин) и 343 женщины (41,3%). Среди обследованных 500 лиц в возрасте 40–49 лет – 190 и в возрасте 50–59 лет – 310; средний возраст составил  $51,1 \pm 6,8$  лет.

Среди прошедших обследование различные формы ЦВЗ выявлены у 163 чел. (32,6%). При этом у 127 диагностированы «определенные» и у 36 «возможные» случаи ЦВЗ. Таким образом, распространенность «определенных» ЦВЗ среди населения 40–59 лет г. Ульяновска составила 127/500 (25,4%). В табл. 1 представлена распространенность основных форм ЦВЗ в исследованной популяции.

По нашим данным, наблюдается увеличение распространенности всех форм ЦВЗ (кроме ГЦК) с возрастом,  $p < 0,05$ . Наиболее распространены хронические формы ЦВЗ: НПНКМ и ДЭ, на которые приходится 71,5% всех случаев ЦВЗ.

АГ диагностирована у 234 (46,8%) обследованных. Гипертонические церебральные кризы (внезапное значительное ухудшение состояния пациента с АГ, связанное с дополнительным повышением АД и потребовавшее обращения за скорой медицинской помощью) отмечались у 29 лиц (5,8%), вошедших в когорту, и в 29 случаях (12,4%) среди

таблица 1: Распространенность «определенных» случаев цереброваскулярных заболеваний.

	40–49 лет n=190 % (ДИ)	50–59 лет n=310 % (ДИ)	40–59 лет n=500 % (ДИ)
НПНКМ	3,2* (1,3; 8,9)	9,4 (6,6; 13,2)	7,0 (5,05; 9,6)
ГЦК	1,6 (0,3; 4,7)	4,8 (2,9; 7,9)	3,6 (2,3; 5,7)
ДЭ I стадии	1,6* (0,4; 5)	8,7 (6; 12)	6 (4,2; 8,1)
II стадии	0,5 (0,03; 3,3)	4,5 (2,6; 7,6)	3 (1,8; 5)
III стадии	–	2,6 (1,2; 5,2)	1,6 (0,8; 3,3)
ДЭ всего	2,1* (0,7; 5,7)	15,8 (12; 20)	10,6 (8,2; 13,6)
ТИА	–	1,0 (0,2; 2,9)	0,6 (0,12; 1,8)
Инсульт	1,1* (0,04; 4)	5,2 (3,1; 8,3)	3,6 (2,3; 5,7)
Всего ЦВЗ	8* (5; 13)	36 (31; 42)	25,4 (22; 29)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп 40–49 и 50–59 лет.

пациентов с АГ. При этом у 18/29 (62%) диагностированы «определенные» случаи ГЦК и у 11/29 (38%) – «возможные». Неопределенность диагноза у части пациентов была связана с отсутствием у них АГ как на момент осмотра, так и в анамнезе, а также нечетким описанием перенесенного сосудистого эпизода [4].

ТИА диагностированы у 10 обследованных, причем только у 3 чел. – «определенные»; таким образом, распространенность ТИА составила 3/500 (0,6%). «Возможные» случаи ТИА в исследуемой популяции были выявлены у 7/500 (1,4%) обследованных. «Возможный» эпизод ТИА в двух случаях диагностирован в связи с отсутствием клинических данных о системном сосудистом заболевании (нормальное АД, отсутствие патологии сердца, нарушений проводимости и ритма, сахарного диабета и др.), а в 5 других случаях – из-за отсутствия медицинской документации, подтверждающей эпизод ТИА, и нечеткости сообщаемых сведений о нем. Из всех случаев ТИА у 7 пациентов они были выявлены впервые во время скрининга при направленном расспросе. При этом обследуемые не знали, что перенесенные ими кратковременные ощущения онемения конечностей, нарушения зрения и координации движений являлись признаком грозного состояния, требующего экстренной госпитализации. Шесть пациентов за специализированной медицинской помощью не обращались. Все четверо больных, обратившихся к врачу в остром периоде заболевания, были направлены на стационарное лечение по экстренным показаниям с различными диагнозами (ТИА, церебральный сосудистый криз, инсульт); им выполнен необходимый объем исследований: УЗИ сосудов головы, КТ/МРТ головного мозга, проведена медикаментозная терапия. После выписки из стационара трое больных находятся под диспансерным наблюдением в поликлинике по месту жительства по поводу болезни системы кровообращения у терапевта или кардиолога. Таким образом, у большинства пациентов с ТИА

острое нарушение мозгового кровообращения не диагностируется (ОНМК), они не получают ни лечебной, ни профилактической помощи.

Всего за время скрининга диагноз перенесенного инсульта в анамнезе установлен в 21 случае, в том числе у 18 больных (86%) диагноз расценен как «определенный» и у 3 – как «возможный». Распространенность определенных случаев инсульта в популяции 40–59 лет составила 18/500 (3,6%). Возможные случаи инсульта диагностировались при сложности ретроспективной дифференциальной диагностики инсульта и ТИА или тяжелого гипертонического криза. Обратились за медицинской помощью и были направлены на экстренную госпитализацию в стационар 17/21 (80,9%) пациентов. Среди всех госпитализированных по поводу инсульта пациентов 14-ти (82%) проведено КТ/МРТ головного мозга, УЗИ сосудов головного мозга; все 17 больных получили курс медикаментозной терапии. Амбулаторное лечение проводилось двоим пациентам в связи с поздним обращением по поводу данного заболевания (в восстановительный период). Госпитализация в первые сутки от начала заболевания проведена менее чем в половине случаев. Обращает на себя внимание, что после выписки из стационара на диспансерном учете поликлиники по поводу системного сосудистого заболевания состояло 14/17 (82,4%) пациентов, из них в настоящее время всего лишь 3/17 (17,7%) получают адекватную терапию для предупреждения повторных ОНМК.

Хронические формы ЦВЗ до сих пор находятся в тени изучения инсультов, однако несвоевременное выявление, неадекватная профилактика и лечение ДЭ служат почвой для острых сосудистых катастроф, а прогрессирование заболевания может выступать в качестве самостоятельного фактора трудовой и социальной дезадаптации пациента [9].

К хроническим формам ЦВЗ относят НПНКМ и ДЭ [11, 12]. НПНКМ диагностируется при сочетании у обследуемого двух и более таких жалоб, как головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и умственной трудоспособности; необходимо наличие общего сосудистого заболевания и исключение конкурентных по клиническим проявлениям форм церебральной и соматической патологии, а также ОНМК в анамнезе.

ДЭ I стадии диагностируется у пациентов, у которых при неврологическом осмотре наряду с указанными жалобами выявлялась легкая неврологическая «микросимптоматика» (негрубые рефлексы орального автоматизма, асимметрия лица, легкие глазодвигательные нарушения и др.). В случае формирования доминирующего неврологического синдрома диагностируется ДЭ II ст. и при наличии выраженных когнитивных нарушений (деменция) – ДЭ III ст.

Во время скрининга диагноз НПНКМ поставлен 47/500 (9,4%) пациентам. Среди них было 35 (74,5%) «определенных» и 12 (25,5%) «возможных» случаев. Таким образом,

распространенность «определенных» случаев НПНКМ в популяции оказалась 35/500 (7,0%). Сложность диагностики НПНКМ была связана с необходимостью подтверждения диагноза системного сосудистого заболевания, трудностями дифференциальной диагностики между клиническими проявлениями данного синдрома и невротизмом и невротическими проявлениями при соматических заболеваниях.

Нами выявлено 57/500 (11,4%) случаев ДЭ. При этом в большинстве случаев (53 пациента, 93%) диагностировалась «определенная» ДЭ и лишь в 4 случаях (7,0%) – «возможная». Энцефалопатия сложного генеза (при сочетании общего сосудистого заболевания с перенесенной травмой головы, нейроинфекцией, постнаркотическим синдромом и др.) установлена у 38/500 (7,6%) лиц. Из 53 пациентов с «определенной» ДЭ на диспансерном учете по поводу системного сосудистого заболевания (АГ, ИБС, последствия инсульта) состоят 25 (47%). Адекватную профилактическую терапию получают всего 4 (7,5%) больных. Комплексное обследование в связи с ДЭ в течение последних 5 лет прошли 10 (17,5%) пациентов.

Мы проанализировали структуру ДЭ. Среди «определенных» ее случаев первичная ДЭ (без предшествующих ОНМК) диагностирована в 33 (62%) случаев и вторичная – в 20 (38%) случаев. На диспансерном учете в поликлинике по поводу болезней системы кровообращения состоят 18 (75,0%) пациентов с вторичной и лишь 7 (21,2%) с первичной ДЭ,  $p < 0,05$ .

ДЭ гипертонического генеза выявлена у 28 пациентов, атеросклеротического – у 3, смешанного – у 26. Среди всех пациентов с АГ гипертонические кризы переносили 12,4% обследованных, у пациентов с ДЭ они выявлялись у 18,9% ( $p < 0,05$ ). Чаще диагностировалась ДЭ I ст. (у 30 пациентов, 57%) по сравнению с 15 (28%) случаями ДЭ II ст. и 8 (15%) случаями ДЭ III ст.,  $p < 0,02$ .

Так как среди обследованных было больше женщин (68,6%) и распространенность отдельных форм ЦВЗ могла

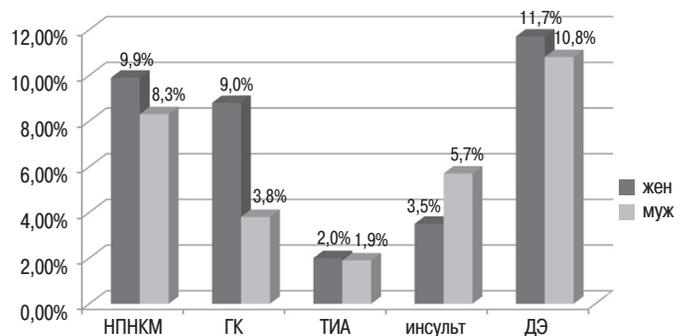


рис. 1: Распространенность основных форм ЦВЗ в мужской и женской популяциях.

Примечание: \* – статистически значимые различия между мужчинами и женщинами

различаться в мужской и женской популяциях, проведен гендерный анализ. Распространенность различных форм ЦВЗ (суммарное количество «определенных» и «возможных» случаев) у мужчин и женщин представлена на рис. 1. Как видно, у женщин установлена большая распространенность ГЦК, что подтверждалось и в ранее проводимых эпидемиологических исследованиях [4]. Распространенность других форм ЦВЗ в мужской и женской популяциях достоверно не различалась.

## Обсуждение

В проведенном исследовании установлена значительная распространенность ЦВЗ в популяции мужчин и женщин 40–59 лет (24,6%). Отмечается увеличение распространенности всех форм ЦВЗ с возрастом, а также преобладание начальных проявлений данной патологии (НПНКМ и ДЭ I ст.). Анализ анамнестических данных пациентов, перенесших инсульт, показывает, что диагностика данного заболевания осуществляется в ранние сроки развития, пациенты получают стационарное лечение, им проводится необходимое обследование, тогда как случаи ТИА требуют для диагностики целенаправленного расспроса пациента, который не может самостоятельно адекватно оценить значимость возникших преходящих неврологических нарушений и не обращается за медицинской помощью. ГЦК чаще регистрируются у лиц с ДЭ при АГ, что может являться подтверждением роли ГЦК в развитии хронической сосудистой патологии головного мозга. Большинство больных, поступивших в стационар по поводу острого сосудистого эпизода, получили необходимый объем экстренной медицинской помощи, более 80% из них находятся на диспансерном учете поликлиники по месту жительства по поводу болезней системы кровообращения, однако на момент обследования лишь в единичных случаях пациенты получают адекватную вторичную профилактику. В первую очередь это объясняется нежеланием и непониманием населения необходимости регулярного приема лекарственных препаратов для предотвращения повторного случая ОНМК, несмотря на то, что при выписке

из стационара они получают все рекомендации по вторичной профилактике инсульта и ТИА. Однако специалисты амбулаторно-поликлинического звена не проводят строгий контроль за осуществлением данных мероприятий, отсутствует необходимая преемственность в проведении лечебных и профилактических вмешательств между стационаром и поликлиникой.

На первое место в структуре хронической цереброваскулярной патологии выходят НПНКМ и ДЭ I (56,1%), которые, хотя и снижают качество жизни пациента, но на данной стадии заболевания не приводят к инвалидности. Это свидетельствует о значительном потенциале для лечения и профилактики прогрессирования ЦВЗ у лиц возрастной группы 40–59 лет. Учитывая преимущественные этиологические факторы развития ДЭ, лица с АГ и системным атеросклерозом требуют повышенного внимания со стороны амбулаторно-поликлинических служб. По нашим данным, первичная ДЭ в популяции встречается чаще вторичной, однако попадают в поле зрения поликлиники по поводу различных случаев болезней системы кровообращения чаще лица с вторичным типом ДЭ. Анализ полученных данных позволяет рекомендовать обязательный осмотр невролога во время диспансеризации населения возрастной группы 40–59 лет для выявления первичных форм ЦВЗ. Так же редко, как и лица, перенесшие острый эпизод ЦВЗ, пациенты с хронической цереброваскулярной патологией получают адекватную первичную или вторичную профилактическую терапию инсульта. Не следует забывать, что патологические процессы, проходящие в сосудистой стенке, как правило, имеют прогрессирующее течение с нарастанием выраженности расстройств церебральной гемодинамики, постепенным развитием хронической ишемии мозга [6]. Таким образом, лечебно-профилактические мероприятия у лиц, страдающих хронической цереброваскулярной патологией, должны проводиться постоянно.

*Представленные результаты получены в рамках выполнения Ульяновским государственным университетом государственного задания Минобрнауки России.*

## Список литературы

1. Белова Л.А., Машин В.В., Сапрыгина Л.В. и др. Оптимизация лечебно-профилактической помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями в условиях учреждений первичного звена здравоохранения г. Ульяновска. В сб.: Мат-лы II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 50–54.
2. Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 6: 8–12.
3. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. Нервные болезни 2005; 2: 4–10.

4. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. и др. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2014; 2: 6–21.
5. Гаврилюк О.В., Машин В.В., Белова Л.А. и др. Влияние антигипертензивной терапии на качество жизни больных гипертонической энцефалопатией. Бюл. Сиб. Мед. 2011; 2: 10–14.
6. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В. Цереброваскулярные заболевания. Клиническое течение. Современные принципы комплексной терапии. М., 2011: 13.

7. Котова Е.Ю., Машин В.В. Основные эпидемиологические характеристики инсульта и дополнительные методы обследования больных инсультом в г. Ульяновске (по данным Регистра инсульта). Бюл. Сиб. Мед. 2008; 5: 179.

8. Манвелов Л.С., Аминтаева А.Г., Горностаева Г.В., Кравченко М.А. Эпидемиологические основы профилактики цереброваскулярных заболеваний. В сб.: Мат-лы II Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2012: 362.

9. Одинак М.М. Хроническая ишемия мозга: критерии постановки диагноза. В сб.: Мат-лы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». М.: 2007: 69–70.

10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 1: 22–28.

11. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2009.

12. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного мозга и спинного мозга. Журн. невропатол. психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 9: 1281–1288.

## The structure of cerebrovascular diseases in an open population of Ulyanovsk

L.A. Belova, V.V. Mashin, L.V. Saprygina, M.A. Kravchenko, E.V. Gnedovskaya, E.V. Oshchepkova,  
Yu.Ya. Varakyn, Z.A. Suslina

*State University of Ulyanovsk (Ulyanovsk); Research Centre of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow); Russian Cardiological Research Center, Ministry of Health (Moscow)*

**Key words:** cerebrovascular disorders, chronic cerebrovascular disease, prevalence, epidemiology.

We conducted an epidemiological study of an open population (aged 40–59 yrs) restricted to the two therapeutic clusters of a regional out-patient clinic, Ulyanovsk city. A total of 500 people were examined, including 157 men and 343 women. The mean age was  $51.1 \pm 6.8$  yrs. Arterial hypertension was diagnosed in 46.8% of the population. The prevalence of “definite” cases of cerebrovascular disease (CVD) was 25.4%, including: hypertensive cerebral crises (HCC) – 3.6%, transient ischemic attacks – 0.6%, stroke – 3.6%, initial stages of cerebrovascular

disease (ISCVD) – 7.0%, and chronic cerebrovascular disease (CCD) – 10.6%. The prevalence of all types of CVD was similar among both sexes, with the exception of HCC occurring much more frequently in women. Two types of CVD dominated in the structure of CVD, CCI and ISCVD (68,8% of all registered cases of CVD). A significant prevalence (52%) of initial-stage cases of CVD, ISCVD and CCI-stage I, underlines the need for active preventive measures of acute and severe chronic forms of CVD.

**Контактный адрес:** Сапрыгина Лариса Владимировна – асп. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

432970, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42. Тел.: +7 (909) 361-91-07; e-mail: Lara\_Nazina@mail.ru;

Л.А. Белова – проф. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»;

В.В. Машин – зав. каф. неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБУ ВПО «Ульяновский государственный университет»;

М.А. Кравченко – ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Е.В. Гнедовская – ученый секретарь ФГБУ «НЦН» РАМН;

Е.В. Ощепкова – рук. отд. координации и мониторинга науч. программ, рук. отд. Регистров сердечно-сосуд. забол. ФГБУ «РКНПК» МЗ России;

Ю.Я. Варакин – рук. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Клинико-ультразвуковые и нейрофизиологические сопоставления при наследственной моторно-сенсорной невропатии

Н.Б. Вуйцик, А.О. Чечеткин, Э.В. Павлов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Представлены результаты ультразвукового исследования пациентов с наследственной моторно-сенсорной невропатией, или болезнью Шарко-Мари-Тута (ШМТ). На основании проведенной стандартной стимуляционной электронейромиографии пациенты были разделены на две группы: с демиелинизирующим (n=25) и аксональным (n=31) повреждением, соответственно, ШМТ1 и ШМТ2. Специфические изменения ультразвуковой структуры периферических нервов при демиелинизирующих формах – пролонгированные, с равномерным утолщением всех исследованных нервов и с нарушением их кабельного строения. При аксональных формах характер морфоструктурных изменений не столь выражен и специфичен, однако симметричная пролонгированность изменений морфоструктуры нервов присутствует и при данном типе ШМТ. Представлено описание редкого генетически подтвержденного семейного случая ШМТ1Х типа у мужчин-родственников, которое демонстрирует современные возможности ультразвукового обследования в диагностике поражения периферических нервов у пациентов из гетерогенной группы наследственных невропатий.*

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование периферических нервов, наследственная моторно-сенсорная невропатия, демиелинизация, генетика.

З а последнее десятилетие заметные достижения произошли в описании генов наследственной моторно-сенсорной невропатии Шарко-Мари-Тута (ШМТ). Тщательное изучение соотношения генотипа и фенотипа показало существование значительного расхождения клинических, электрофизиологических и гистологических данных даже внутри семей при наличии идентичной генетической патологии [1, 2, 11, 12].

ШМТ демиелинизирующего типа, или ШМТ1, диагностируется при скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным волокнам срединного нерва менее 38 м/с – обычно это диапазон от 10 до 34 м/с (в среднем 19 м/с). Описаны формы ШМТ1 с аутосомно-доминантным (АД), аутосомно-рецессивным (АР) и X-сцепленным типами наследования, которые, в свою очередь, гетерогенны и включают несколько самостоятельных вариантов заболевания. Несмотря на демиелинизирующий характер процесса, инвалидизация при ШМТ1 в основном обусловлена вторичным повреждением аксонов [1, 8].

У большинства пациентов с АД ШМТ1 на первом или втором десятилетии жизни появляются медленно прогрессирующая дистальная слабость и похудание мышц, гипорефлексия. При осмотре часто обнаруживаются дистальная

потеря чувствительности и деформация стоп. Нейрофизиологическое исследование показывает снижение СПИ по моторным волокнам и снижение или полное отсутствие сенсорных потенциалов действия [8]. ШМТ1А является наиболее частой наследственной периферической невропатией; примерно в 70% случаев имеет место генетический дефект в виде дубликации размером 1,5 Мб в хромосомной области 17p11.2, включающей ген *PMP22*, у остальных больных обнаруживаются точечные мутации данного гена [9, 28, 29, 37]. Известны и другие генетические варианты АД ШМТ1. Не менее 90% всех X-сцепленных форм ШМТ представлено генетическим вариантом, который обозначается как ШМТ1Х и наследуется по редкому X-сцепленному доминантному типу с неполной пенетрантностью и экспрессивностью у женщин [8, 10]. Клинически пациентов-мужчин с данной формой трудно отличить от больных с ШМТ1А, но у них более вероятно наличие «промежуточного» диапазона СПИ при исследовании двигательных волокон срединного нерва (25–45 м/с). У женщин-носительниц заболевание протекает более легко [11].

Молекулярная генетика аксональных форм невропатий (ШМТ2) является менее изученной. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу ее несомненной генетической гетерогенности: на различных хромосомах картированы как

минимум 7 самостоятельных локусов ШМТ2. Аксональный тип характеризуется нормальными или умеренно сниженными значениями СПИ по периферическим нервам [3, 4]. При биопсии *n. suralis* в структуре нерва выявляют аксональную патологию при отсутствии или минимальном количестве «луковичных головок» и сохранности миелина.

ШМТ1 и ШМТ2 обладают схожими клиническими симптомами, и различить их, основываясь на данные неврологического осмотра, часто невозможно. В качестве дополнительного метода диагностики может выступать ультразвуковое исследование. Работа О. Heinemeyer и С.Д. Reimers (1999) – первая, в которой были представлены диаметры нервов при ШМТ1 легкой и средней степени тяжести, полученные с помощью ультразвукового исследования [9]. До настоящего времени такие исследования остаются единичными.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы стало уточнение ультразвуковой семиотики морфоструктурных изменений периферических нервов у пациентов с разными формами ШМТ и возможностей использования этого метода в диагностике болезни.

### Пациенты и методы

В исследование вошли 56 пациентов, которые на основании СПИ по моторной компоненте срединного нерва были разделены на две группы: с ШМТ1 и ШМТ2. Условной границей между группами было принято значение СПИ, равное 38 м/с. В группу ШМТ1 (демиелинизирующая форма невропатии с СПИ <38 м/с) вошли 25 чел. (45% всех пациентов), из них 15 мужчин и 10 женщин. Группу ШМТ2 (аксональная форма со СПИ >38 м/с) составил 31 чел. (55%), из них 10 мужчин и 21 женщина. Обе группы были сопоставимы между собой по возрасту и длительности заболевания (по методу Манна-Уитни  $p=0,09$  для возраста пациентов,  $p=0,62$  для длительности заболевания).

УЗИ периферических нервов проводилось в В-режиме (аппарат PHILIPS iU22 с использованием линейных мультисекторных датчиков L11-3 и L15-7io). Исследовались нервы верхних (*n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. radialis*) и нижних конечностей (*n. ishiadicus*, *n. peroneus communis*, *n. tibialis*). Периферические стволы верхних конечностей осматривались на всем протяжении от уровня межлестничного пространства (плечевое сплетение) в поперечной и продольной плоскостях сканирования, нервные стволы нижних конечностей – от уровня выхода седалищного нерва из-под грушевидного пространства на всем протяжении до его бифуркации. Для качественной характеристики структурных и экзогенных изменений периферических нервов использовали разработанную нами кодированную порядковую шкалу, согласно которой выделяли: а) неизменность морфоструктуры, т.е. сохранность кабельного строения и экзогенности нерва; б) гипохогенность структуры – снижение экзогенности со стертой кабельного строения за счет преобладания фас-

цикулярного компонента; в) гиперэхогенность структуры – повышение экзогенности за счет преобладания утолщения интерстициального компонента без расширения фасцикул со стертой кабельного строения; г) смешанное изменение морфоструктуры периферического волокна – стертость кабельного строения, утолщение интерстициального компонента или расширение фасцикул; д) анэхогенность структуры – выраженные морфоструктурные изменения нервов – полная потеря кабельного строения (за счет слияния структур нерва и отсутствия дифференцировки на интерстициальный и фасцикулярный компонент).

Все структурные изменения классифицировали также на протяженные и локальные, симметричные и асимметричные. Количественная характеристика нервов включала оценку медиан площадей окружности поперечного сечения с определением верхнего и нижнего квартилей. Результаты количественной оценки размеров периферических нервов верхних и нижних конечностей сравнивали со здоровой группой (40 лиц, сопоставимых по полу и возрасту), а внутри основной группы – между подгруппами в зависимости от типа невропатии по данным электронейромиографии.

Статистическая обработка результатов, а также построение гистограмм производились с помощью пакета прикладных программ SPSS® 17.0 для Microsoft® Windows XP. Статистически достоверными различия считали при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Значения полученных при УЗИ площадей поперечного размера периферических нервов представлены на рис. 1. Для срединных нервов при демиелинизирующем поражении они составили 0,165–0,187 см<sup>2</sup>, при аксональном – 0,058–0,091 см<sup>2</sup>, для общих малоберцовых нервов – соответственно 0,231–0,121 см<sup>2</sup> и 0,083–0,066 см<sup>2</sup>. В норме медиана срединного нерва составила 0,089 см<sup>2</sup>, малоберцового нерва – 0,114 см<sup>2</sup>.

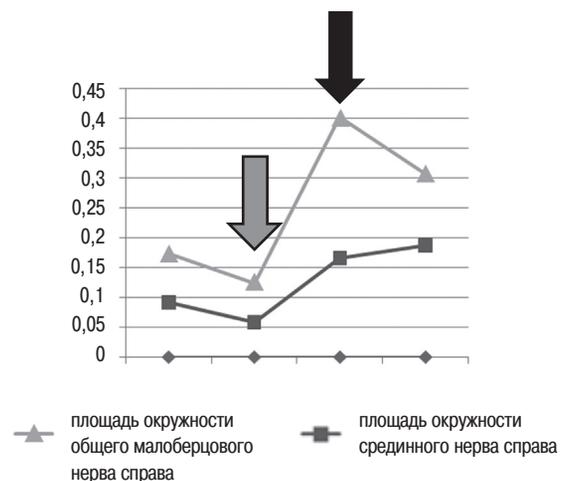


рис. 1: Площади окружности периферических нервов при ШМТ.

На рисунке отражено значительное увеличение площадей окружности периферических нервов общего малоберцового и срединного (см<sup>2</sup>) при демиелинизирующем типе (черная стрелка) по сравнению с аксональным поражением (серая стрелка) у пациентов с ШМТ.

Для некоторых нервов при ШМТ1 также были получены корреляционные связи площади поперечного сечения нерва со следующими параметрами электронейромиографии: прямая корреляционная связь с дистальной латентностью и обратная — со СПИ. То есть чем больше толщина нерва, тем более выражено падение скорости на дистальном участке нерва (выше дистальная латентность) и тем ниже СПИ по нервному волокну, что указывает на более выраженную демиелинизацию. Так, площадь поперечного сечения локтевого нерва коррелирует со значением дистальной латентности (коэффициент корреляции 0,68,  $p < 0,05$ ) и СПИ по локтевому нерву (коэффициент корреляции  $-0,76$ ,  $p < 0,05$ ). Площадь поперечного сечения срединного нерва коррелирует со значением дистальной латентности (коэффициент корреляции 0,65,  $p < 0,05$ ) и СПИ по срединному нерву (коэффициент корреляции  $-0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Площадь седалищного нерва коррелирует со СПИ по большеберцовому нерву (коэффициент корреляции  $-0,66$ ,  $p < 0,05$ ).

Ультразвуковая картина в группе ШМТ1 характеризовалась снижением эхогенности нервов, обусловленной наличием неравномерно утолщенных гипозоногенных компонентов, местами с нечеткими контурами симметричного и пролонгированного характера (рис. 2, 3).

При аксональной форме ШМТ выраженных структурных изменений периферических нервов выявлено не было вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений болезни. При присоединении демиелинизации отмечалось снижение эхогенности нерва без увеличения его размера (рис. 4).

Приводим клинический пример редкого типа наследственной полиневропатии у ближайших родственников.

**Большой П.**, 22-х лет, с 5-летнего возраста отметил появление слабости в ногах, которая в дальнейшем постепенно нарастала, прогрессировали нарушения походки. В 2005 г. при обследовании в Медико-генетическом центре РАМН выявлено носительство мутации в гене *Sx32* (форма ШМТ1Х). В 2009 г. в связи с эквино-варусной деформацией левой стопы произведена клиновидная резекция и 3-ступенчатый артродез левой стопы с фиксацией спицами и гипсовой повязкой, далее носил ортопедическую обувь. Подобное заболевание отмечается у дяди и бабушки по линии матери.

*Неврологический статус.* Черепные нервы — без патологии. Симметричная гипотрофия мышц области *thenar* и *hypothenar* с обеих сторон, западение межкостных промежутков тыльной поверхности обеих кистей. Выраженная

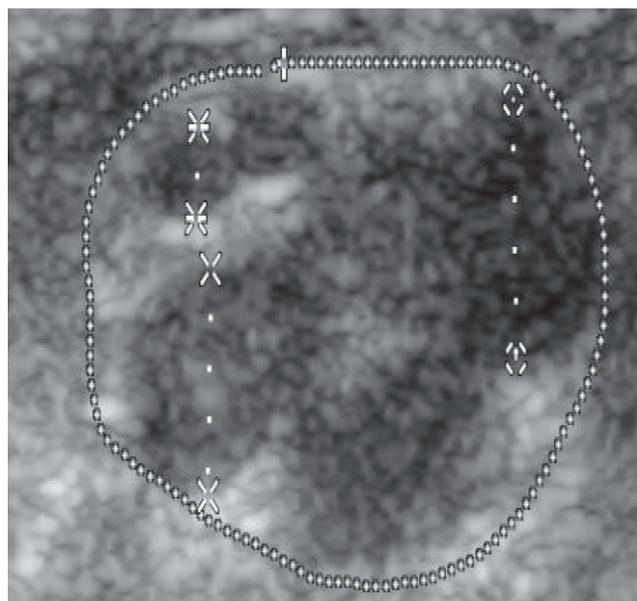


рис. 2: Демиелинизирующий процесс: срединный нерв с неравномерным утолщением фасцикул (поперечное сканирование, В-режим).

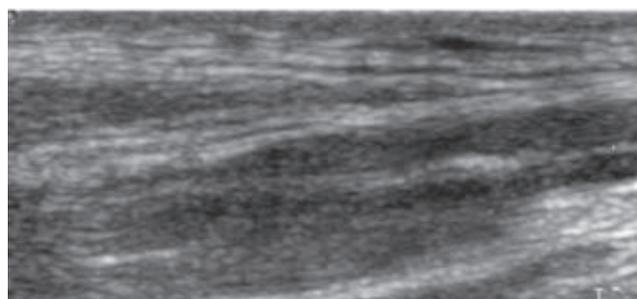


рис. 3: Демиелинизирующий процесс: тот же срединный нерв при продольном сканировании (В-режим).

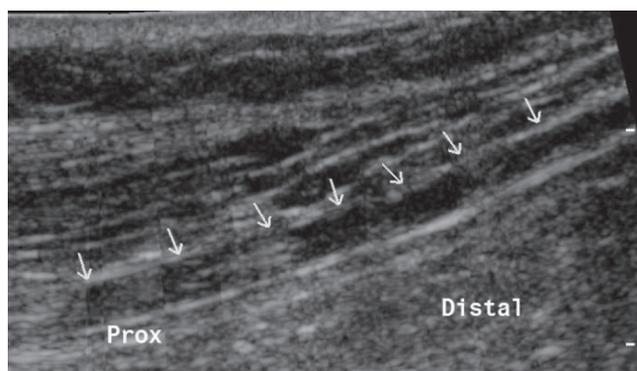


рис. 4: Аксонально-демиелинизирующий процесс: общий малоберцовый нерв при продольном сканировании (В-режим). Видно отсутствие выраженного утолщения нерва.

симметричная гипотрофия голени по типу «перевернутых бутылок», слабость тыльных сгибателей обеих стоп. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы не вызываются. Деформация стоп по типу «полой» (D>S),

эквино-варусная установка стоп. Координаторные пробы выполняет с легким интенционным дрожанием. В пробе Ромберга слегка пошатывается, тандемная ходьба затруднена. При ходьбе – двусторонний степпаж. Легкая гипестезия по типу «носков», глубокая чувствительность не нарушена. Тазовые функции контролирует.

*Электронейромиография:* признаки генерализованной первично демиелинизирующей сенсоромоторной невралгической патологии.

По данным *УЗИ* выявлены диффузные пролонгированные изменения всех исследованных нервов со стертостью кабельного строения и умеренным их утолщением пролонгированного характера, с преобладанием структурных изменений в малоберцовом и локтевых периферических нервах со снижением эхогенности (рис. 5).

*Результаты ДНК-анализа.* Методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование кодирующей последовательности гена *GJB1*, мутации в котором ответственны за X-сцепленную форму наследственной моторно-сенсорной нейропатии. Выявлена мутация Cys282STOP. Заключение: ШМТ типа 1X.

Обследован также дядя больного, 47 лет.

*Неврологический статус.* Черепные нервы – без патологии, симптом Маринеску-Радовича с обеих сторон. Симметричная гипотрофия мышц *thenar* и *hypothetar* с обеих сторон, западение межкостных промежутков тыльной поверхности обеих кистей; затруднено противопоставление I и IV-V пальцев, деформация обеих кистей по типу «обезьяньей». Выраженная симметричная гипотрофия голени по типу «перевернутых бутылок». Слабость тыльных сгибателей обеих стоп. Мышечный тонус не изменен, сухожильные рефлексы не вызываются. Деформация стоп («полая» стопа), эквино-варусная установка стоп. Легкий тремор покоя и постуральный тремор кистей рук. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В про-



рис. 5: Ультразвуковое изображение малоберцового нерва с умеренным утолщением и стертостью кабельности за счет расширения фасцикулярного компонента.

бе Ромберга устойчив. Тандемная ходьба затруднена; при ходьбе – двусторонний степпаж. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Тазовые функции контролирует.

*Электронейромиография и игольчатая электромиография:* анализ полученных данных свидетельствует о генерализованной сенсорно-моторной полинейропатии с преимущественным поражением перонеальной группы, первично демиелинизирующего характера, с признаками хронического реиннервационного процесса в мышцах.

По данным *УЗИ* выявлены диффузные пролонгированные изменения периферических нервов смешанного характера с умеренным утолщением нервов нижних конечностей с признаками неравномерного расширения фасцикулярного компонента преимущественно в седалищном и большеберцовом нервах (рис. 6). У пациента выявлена та же мутация, что и у его племянника.

Таким образом, при исследовании обоих родственников с редкой наследственной формой нейропатии по результатам *УЗИ* были выявлены пролонгированные морфоструктурные изменения периферических нервов схожего характера. Одинаковый молекулярный диагноз – ШМТ1X – был затем подтвержден и молекулярно-генетически. Это наблюдение демонстрирует возможности *УЗИ* для верификации наследственной природы болезни.

Некоторые из полученных нами данных являются новыми, а основные результаты полностью согласуются с опытом зарубежных исследователей (до сих пор очень небольшим) по данной проблеме [10, 11].

Практически все проведенные ультразвуковые исследования посвящены изучению характеристик периферических нервов при ШМТ1. Такой выбор является логичным, так как именно этот тип имеет яркую гистопатологическую картину с выраженными структурными и анатомическими изменениями по сравнению с другими типами.

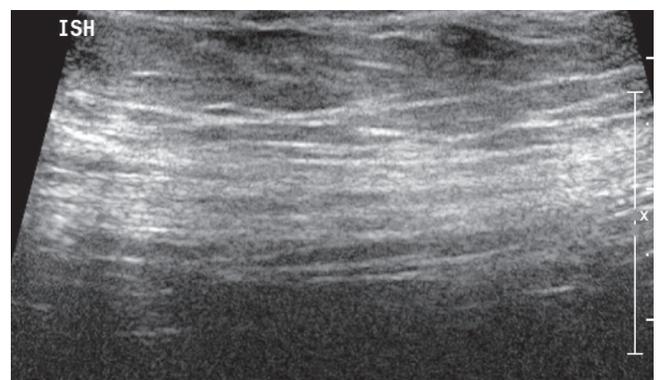


рис. 6: Ультразвуковое изображение седалищного нерва с умеренным утолщением эпи- и периневрия и стертостью кабельности за счет расширения интерстициального компонента.

В нашем исследовании было показано, что на основании качественных и количественных ультразвуковых характеристик нервов возможно выявление лиц с демиелинизирующим типом ШМТ. Ультразвуковая картина ШМТ1 характеризовалась сниженной эхогенностью по сравнению с ШМТ2 и группой контроля. Количественная характеристика ШМТ1 говорит о двукратном увеличении поперечных размеров нервов по сравнению с ШМТ2 и контролем. Благодаря этим достаточно четким отличительным особенностям возможно использование УЗИ в дифференциальной диагностике различных подтипов ШМТ. Кроме того, поскольку ШМТ1 составляет около 80% от всех ШМТ, существуют перспективы применения УЗИ в дифференци-

альной диагностике ШМТ с другими наследственными и приобретенными полиневропатиями. Однако это требует подтверждения и проведения отдельного исследования. Возможно также использование УЗИ для скрининга родственников больных в отягощенных семьях на предмет необходимости проведения у них дорогостоящего генетического исследования.

Полученные нами данные позволяют рассматривать УЗИ периферических нервов при ШМТ как информативный и диагностически значимый метод, помогающий в постановке правильного диагноза.

## Список литературы

1. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
3. Banchs I., Casasnovas C., Albert A. et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. J. Biomed. Biotechnol. 2009; Article ID 985415: 1–10.
4. Barisic N., Claeys K.G., Sirotkovic-Skerlev M. Charcot-Marie-Tooth Disease: a clinico-genetic confrontation. Ann. Hum. Genet. 2008; 72: 416–441.
5. Bernard R., De Sandre-Giovannoli A., Delague V. et al. Molecular genetics of autosomal-recessive axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. NeuroMolecular Medicine 2006; 8: 87–106.
6. Bianchi S. Ultrasound of the peripheral nerves. Joint Bone Spine 2008; 75: 643–649.
7. Cartwright M.S., Brown M.E., Eulitt P. et al. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. Muscle Nerve 2009; 40: 98–102.
8. Fabrizi G.M., Cavallaro T., Angiari C. et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. Neurology 2004; 62: 1429–1431.
9. Heinemeyer O., Reimers C.D. Ultrasound of radial, ulnar, median and sciatic nerves in healthy subjects and patients with hereditary motor and sensory neuropathies. Ultrasound Med. Biol. 1999; 25: 481–485.
10. Martinoli C., Schenone A., Bianchi S. et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. AJR 2002; 178: 1553–1556.
11. Pareyson C., Marchesi D. Diagnosis, natural history and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009; 8: 654–667.
12. Sereda M., Griffiths I., Pühlhofer A. et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 1996; 16: 1049–1060.
13. Thomas P.K. Overview of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Ann. N Y Acad. Sci. 1999; 883: 1–5.
14. Züchner S., Vance J.M. Molecular genetics of autosomal-dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. NeuroMolecular Medicine 2006; 8: 63–74.

## Clinical-sonographic and neurophysiological comparisons in hereditary motor and sensory neuropathy

N.B. Vyitsik, A.O. Chechetkin, E.V. Pavlov, S.A. Klushnikov, S.N. Illarioshkin

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

**Keywords:** sonography of peripheral nerves, hereditary motor and sensory neuropathy, demyelinating process, genetics.

The article presents the results of ultrasound studies in patients with hereditary motor and sensory neuropathy, or Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Based on standard electroneuromiography, the patients were divided into two groups with demyelinating (n=25) or axonal (n=31) process, CMT1 and CMT2 respectively. Demyelinating forms were characterized by specific prolonged sonographic changes with uniform thickening of all studied nerves and abnormalities of their cable structure.

In axonal forms the character of structural changes was not as severe and specific as in CMT1, but symmetrical prolongation of the nerve structure was seen in this type of CMT as well. The description of genetically confirmed familial cases of HMSN type 1X in male relatives is presented, which demonstrates modern potential of ultrasound studies in diagnosing the involvement of peripheral nerves in patients from a heterogeneous group of hereditary neuropathies.

**Контактный адрес:** Вуйцик Наталия Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-07. E-mail: vyitsik7@mail.ru;

Чечеткин А.О. – зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН;

Павлов Э.В. – врач лаб. клинич. нейрофизиологии, исследований ФГБУ «НЦН» РАМН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. отд. генетики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Эпидемиология наследственных заболеваний нервной системы в Республике Таджикистан (на примере Гиссарского района)

Р.А. Рахмонов, Т.В. Мадаминова

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино  
(Душанбе, Республика Таджикистан)

*В статье приведены эпидемиологические данные, касающиеся изучения наследственных заболеваний нервной системы (НЗНС) на территории Гиссарского района Таджикистана. Всего было выявлено 76 больных (мужчин – 52, женщин – 24), при этом диагностировано 9 различных форм НЗНС. Среди всех выявленных форм патологии преобладала конечностно-поясная мышечная дистрофия (n=24), распространенность которой составила 8,4 на 100 тыс. населения, что в 2,5 раза выше, чем по районам Хатлонской области республики. Реже всего встречалась прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (n=1). Соотношение распространенности НЗНС между селом и городом составило 1:1 (2,9 и 2,8 на 10 тыс. населения соответственно). Показатель общей распространенности заболеваний по всему району составил 28,8 на 100 тыс. населения.*

**Ключевые слова:** наследственные заболевания нервной системы, распространенность, прогрессирующие мышечные дистрофии, Таджикистан.

**Н**аследственные заболевания нервной системы составляют одну из наиболее многочисленных групп моногенной патологии человека, характеризующуюся тяжелым, прогрессирующим течением [1, 3, 4]. Несмотря на относительную редкость отдельных нозологических форм наследственных болезней, их общая частота в популяции человека достаточно высока. В связи с этим все большее значение приобретают мероприятия, направленные на изучение механизмов их распространения, частоты встречаемости и профилактики [2, 4]. Получаемые данные о распространенности, спектре и клинических особенностях НЗНС являются основой создания системы профилактики и диспансерного наблюдения за семьями,отягощенными наследственной патологией [5].

В Республике Таджикистан на сегодняшний день отсутствуют современные эпидемиологические сведения о НЗНС. Проведенные ранее эпидемиологические исследования в отдельных регионах страны носили достаточно ограниченный характер и были посвящены лишь определенным нозологическим формам НЗНС. В частности, такие исследования проводились в Хатлонской области и Исфаринском районе республики. Согласно полученным данным, распространенность прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна по районам Хатлонской области составила 5,7 на 100 тыс. населения, конечностно-поясной формы прогрессирующей мышечной дистрофии – 2,7 на 100 тыс. населения. В процессе этой работы на территории

Исфаринского района республики была выявлена форма аутосомно-доминантного эссенциального тремора, сцепленная с хромосомой 3q13 – локус ETM1 [6].

Исследование всего спектра этой тяжелой группы заболеваний на территории отдельного района, в частности, Гиссарского, даст представление об эпидемиологической ситуации с НЗНС на территории всей республики, что позволит планировать проведение профилактических мероприятий и рассчитать необходимость в медико-генетическом консультировании.

**Целью** настоящего исследования стало изучение эпидемиологии и клинического полиморфизма НЗНС на территории Гиссарского района Таджикистана.

## Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ им. Абуали ибни Сино и включало в себя как ретро-, так и проспективный методы. Были получены данные о больных, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении Национального медицинского центра Республики Таджикистан с 2009 по 2013 гг. и проживающих на территории Гиссарского района. Кроме того, были организованы повторные экспедиционные поездки на территорию района. Сведения об имеющихся больных получены из Районного центра здоровья и Домов здоровья различных джамоатов района (джа-

моат – форма административно-территориального деления). С целью более детального выявления и обследования больных был проведен подворный обход.

Всего было обследовано 372 чел., включая членов семей больных, в возрасте от 2 лет до 61 года.

При обследовании были использованы специальные карты больных, включающие сведения о пробанде, сибсах, родителях и ближайших родственниках. Также были составлены родословные отягощенных семей.

Для уточнения формы заболевания использовалось клинико-неврологическое обследование, которое включало определение срока появления первых признаков заболевания, антропометрию, выявление различных деформаций скелета, гипотрофий, наличие мышечных ретракций и контрактур.

Отягощенность основными типами менделирующей патологии рассчитывалась на 1 тыс. чел. обследованного населения, а отягощенность X-сцепленной патологии – из расчета на 1 тыс. мужчин.

## Результаты и обсуждение

За период с 2009 по 2013 гг. на лечении в неврологических отделениях Национального медицинского центра Республики Таджикистан находились 25 больных из Гиссарского района с наследственной неврологической патологией. На момент исследования численность населения района составила 263 038 чел. Следует отметить для сравнения, что в таких районах республиканского подчинения, как Рудаки и Вахдат, выявленных больных было меньше (23 и 19 соответственно), хотя численность населения этих районов больше (Рудаки) или приравнивается (Вахдат) к Гиссарскому.

При проведении ретроспективной части исследования были получены данные о 56 больных, однако в ходе последнего подворного обхода и личного обследования отягощенных семей удалось выявить суммарно 76 больных с различными формами НЗНС.

Всего на территории района было диагностировано 9 различных нозологических форм НЗНС, распространенность их в целом по району составила 28,8 на 100 тыс. населения. Наиболее часто встречаемой формой оказалась конечностно-поясная форма прогрессирующей мышечной дистрофии (n=24), реже всех наблюдалась прогрессирующая мышечная дистрофия типа Беккера (табл. 1).

Интересно также провести сравнительную оценку распространенности НБНС по имеющимся в районе джамоатам и поселкам городского типа. Установлена наибольшая распространенность заболеваний в джамоате Алмоси, наи-

таблица 1: Распространенность различных форм НБНС в Гиссарском районе Таджикистана.

Диагноз	Число больных	Число семей	Распространенность на 100 тыс. населения
Болезнь Штрюмпеля	14	8	5,3
Наследственные мозжечковые атаксии	7	6	2,7
Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна	6	6	2,3
Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера	1	1	0,4
Спинальная амиотрофия Верднига-Гоффманна	3	3	1,1
Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тутса	16	6	6,1
Конечностно-поясная мышечная дистрофия	24	12	8,4
Атипичная форма прогрессирующей мышечной дистрофии	1	1	0,4
Миотонии	4	3	1,5
<b>Всего</b>	<b>76</b>	<b>42</b>	<b>28,8</b>

таблица 2: Распространенность НЗНС по джамоатам района.

Джамоат	Численность населения	Число больных	Распространенность по джамоату и городским поселкам (на 10 тыс.)
Алмоси	20220	8	3,9
Дехконбод	19904	4	2,0
Дурбат	19547	5	2,5
Мирзо Турсунзода	19752	5	2,5
Мирзо-Ризо	25019	7	2,8
Навобод	25864	8	3,1
Хисор	32050	10	3,1
Сомон	27893	6	2,2
Хонакои кухи	26854	5	1,9
Шарора	864	3	3,5 (на 1 тыс. населения)
Ориен	7700	5	0,6 (на 1 тыс. населения)
<b>Всего по сельским джамоатам</b>	<b>225667</b>	<b>66</b>	<b>2,9</b>
г. Гиссар	25424	6	2,4
Шарора	11947	4	3,3
<b>Всего по городским поселкам</b>	<b>37371</b>	<b>10</b>	<b>2,8</b>

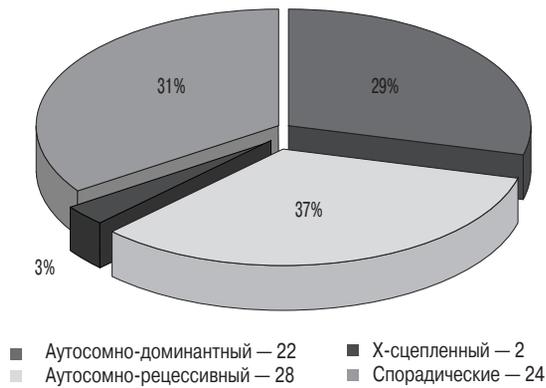


рис. 1: Распределение больных по типу наследования.

меньшая – в джамоате Ориен. Соотношение распространенности НЗНС между селом и городом составило 1:1 (2,9 и 2,8 на 10 тыс. населения соответственно) (табл. 2).

Анализ распределения больных по полу выявил, что большую часть пациентов с НЗНС составили лица мужского пола – 52 пациента, женщин среди выявленных и обследованных пациентов оказалось 24.

## Список литературы

1. Ветрова Н.В. Генетическая эпидемиология моногенных болезней нервной системы у населения Ростовской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
2. Гринберг Я.И. Комплексное медико- и популяционно-генетическое изучение населения республики Башкортостан. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.

При распределении больных в зависимости от типа наследования заболевания выявлено, что большая часть НЗНС имела аутосомно-рецессивное наследование. Меньше всего больных было зарегистрировано с заболеваниями, имевшими X-сцепленный тип наследования (рис. 1).

В итоге отягощенность заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования составила 0,08, с аутосомно-рецессивным типом наследования – 0,1, а отягощенность по X-сцепленной патологии нервной системы – 0,007.

Таким образом, наследственная патология нервной системы в Гиссарском районе Республики Таджикистан представлена многообразием нозологических форм. Наиболее значительную часть составляют нервно-мышечные заболевания, в частности, конечностно-поясная форма мышечной дистрофии. Общая распространенность всех НЗНС по району составляет 28,8 на 100 тыс. населения. С целью профилактики увеличения роста данных инвалидизирующих заболеваний и снижения их груза необходимо развить медико-генетическое консультирование, а также более комплексно обследовать пациентов и членов их семей с использованием наиболее современных методов диагностики, включая ДНК-диагностику [3], а при нервно-мышечных заболеваниях – и биопсию мышц [4].

4. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей (под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина). М.: Медицина, 1998.
5. Проскокова Т.Н. Наследственные заболевания нервной системы в Хабаровском крае (популяционный, клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
6. Рахмонов Р.А. Наследственные болезни нервной системы в Таджикистане. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.

## Epidemiology of hereditary diseases of the nervous system in the Republic of Tajikistan (by example of Hissar district)

R.A. Rakhmonov, T.V. Madaminova

*Tajik State Medical University named after Abu Ali Ibni Sina (Dushanbe, Republic of Tajikistan)*

**Keywords:** hereditary diseases of the nervous system, prevalence, progressive muscular dystrophy, Tajikistan.

The article presents epidemiological data concerning studies of hereditary diseases of the nervous system (HDNS) in the territory of Hissar district of Tajikistan. In total, 76 patients were identified (including 52 men and 24 women), and 9 different forms of HDNS were diagnosed. Among all forms, the most frequent form was limb-girdle muscular dystrophy (n=24), the prevalence of which was 8.4 per 100 000 population, which is 2.5

times higher than in districts of Khatlon region of the country. The lowest frequency was registered for Bekker progressive muscular dystrophy (n=1). The HDNS prevalence ratio between rural and urban areas was 1:1 (2.9 and 2.8 per 10 000 population, respectively). The total prevalence of HDNS all over the region was 28.8 per 100 000 population.

**Контактный адрес:** Рахмонов Рахматулло Азизович – докт. мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и основ мед. генетики Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Тел.: (+992) 918629338, e-mail: rahmonov-r@mail.ru;

Мадамина Т.В. – очный асп. каф. неврологии и основ мед. генетики Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

# Реабилитационные мероприятия при писчем спазме

О.А. Шавловская

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова*

*Писчий спазм (ПС) – одна из форм фокальной дистонии с вовлечением мышц кисти и избирательным расстройством моторики руки, приводящим к невозможности письма. Терапия ПС представляет значительные трудности и остается нерешенной проблемой клинической неврологии. В статье представлен опыт применения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на сенсомоторное переобучение и коррекцию предрасполагающих физических факторов у 86 пациентов с идиопатическим ПС (26 мужчин, 60 женщин, средний возраст  $39,6 \pm 12,5$  лет). Показано, что использование указанного комплекса позволяет в 79,3% случаев добиться отличного, хорошего или удовлетворительного эффекта, который сохраняется на протяжении периода наблюдения до 10 лет.*

**Ключевые слова:** писчий спазм, дистония, реабилитация, сенсомоторное переобучение.

Термин «писчий спазм» используется для описания неврологического синдрома, характеризующегося своеобразным избирательным расстройством моторики руки, из-за которого письмо сильно затрудняется или становится невозможным; при этом выполнение других тонких движений кистью и пальцами часто также бывает затруднено. По характеру проявлений двигательных феноменов ПС относится в настоящее время к фокальной форме дистонии мышц кисти [9, 11].

Представления о ПС неоднократно менялись на протяжении длительного времени. В 1700-е гг. ПС рассматривали как «болезнь ремесленников» (в т.ч. писцов), называя его нередко «профессиональной судорогой». Столетие спустя ставились вопросы о том, является ли ПС страданием физическим либо психическим, и имеет ли оно центральное либо периферическое происхождение. В 1870-е гг. высказывалось мнение, что ПС – болезнь нарушенной координации, а в конце XIX столетия ПС вновь рассматривался как «профессиональный или двигательный невроз», «специфический невроз истощения подкорковых аппаратов». В середине XX в. сформировались две теории этиопатогенеза ПС: 1) теория «центрального генеза», которая подчёркивала возможность развития ПС вне какой-либо органической патологии со стороны нервной системы, относя его таким образом к неврозам; 2) «периферическая» теория, которая рассматривала ПС как местное заболевание нервно-мышечного аппарата пишущей руки, зависящее от последствий перелома костей, рубцовых изменений мышц, миозита, тендовагинитов, тех или иных локальных нарушений кровообращения.

За последние 40 лет взгляды на ПС претерпели кардинальные изменения. Так, в 1960-е гг. был доказан аутосомнодоминантный и аутосомно-рецессивный типы наследо-

вания дистонии, описаны стертые формы дистонических феноменов («formes frustes»), при этом у пациентов с различными формами первичной дистонии специфических морфологических изменений в мозге обнаружено не было. В начале 1980-х гг. стало общепринятым, что ПС представляет собой фокальную форму идиопатической дистонии, в основе которой лежит дисфункция базальных ганглиев. С середины 1990-х ПС стали рассматривать как заболевание с генетической основой, которое, в частности, в ряде случаев может быть фенотипической манифестацией наиболее распространенной формы первичной дистонии – ДYT1.

Сегодня, согласно определению Международного общества двигательных расстройств, ПС – это дистония специфического вида действия (*task-specific focal dystonia*), т.е. расстройство, при котором нарушается строго определённый вид движения при выполнении конкретного моторного задания. В диагностике первичной дистонии следует придерживаться следующего ключевого положения: первичная дистония определяется как заболевание, при котором дистонические движения представляют собой изолированный симптом при отсутствии подтверждённого (установленного) дефекта нервной системы или экзогенной причины, вызвавшей дистонию [16].

Консервативная терапия фокальной дистонии кисти в основном имеет эмпирический подход, а потому успешна лишь в части случаев. Многие пациенты имеют длительный опыт применения малоэффективных при данной нозологии препаратов, а результаты применения ботулинотерапии («золотого стандарта» лечения фокальных дистоний) также не всегда благоприятны у пациентов с ПС [13]. Результатом наших многолетних наблюдений за большими ПС стала разработка оригинальной схемы лечения таких пациентов, основанная на индивидуальном подходе к восстановлению двигательной функции кисти [1, 7, 8].

## Пациенты и методы исследования

За период с 1995 по 2012 гг. под нашим наблюдением находились 86 больных идиопатическим ПС (26 мужчин, 60 женщин), в возрасте от 12 до 66 лет, средний возраст по группе составил  $39,6 \pm 12,5$  лет [6]. Возраст дебюта составил 31,3 лет (11–54 года), в 53,7% случаев дебют ПС приходится на возраст до 30 лет. Клинически у всех исследуемых больных ПС выявлена характерная для дистонии динамичность двигательного рисунка: дистония нарушенного действия, дистоническая поза кисти/пальцев, компенсаторная поза, корригирующие жесты, парадоксальные кинезии, зависимость от положения тела и функциональных факторов, ремиссии, сочетание с другими формами фокальной дистонии.

При разработке терапии такого хронического многолетнего заболевания, как ПС, всегда необходимо многофакторное воздействие, которое включает фармакотерапию, воздействие на периферические факторы, специальные технологии нейрореабилитации (или сенсомоторного переобучения) с формированием новой моторной программы, а также психологическую адаптацию и социализацию. В данной статье речь пойдёт о методах терапевтического воздействия, не касающихся собственно аспектов фармакотерапии.

Перед началом проведения реабилитационно-восстановительных мероприятий все больные подписывали информированное согласие на проведение исследования, в котором отражены его цели, задачи и предмет. Было дано краткое описание требований к пациенту: строго выполнять все предписания врача по индивидуальным схемам занятий на дому; в обязательном порядке сообщать обо всех успешных действиях (в т.ч. необычных новых приёмах, случайно или намеренно выявленных) и неудачных попытках и экспериментах во время индивидуальных занятий на дому; вести дневник наблюдений за результатами выполняемых заданий; не прерывать записывать собственные ощущения от предложенной методики и др. Мотивация пациента на дальнейшую работу по его психологической и социальной реабилитации должна опираться на выявленные потребности и его способности к адаптации. До начала лечения каждому пациенту было объяснено, что лечение дистонии длительное, и успешность его зависит от строгого соблюдения всех врачебных рекомендаций [5]. Приведённые выше правила для больных ПС позволили упорядочить поведение пациента в процессе терапевтических воздействий, мотивируя его на достижение позитивного результата.

## Результаты и обсуждение

Основные реабилитационные мероприятия при ПС были направлены на изменение двигательного паттерна, а именно – на разрушение старого «дефектного» стереотипа пись-



рис. 1: Использование ручки-шара с гладкой поверхностью.



рис. 2: Использование ручки-шара с шипиками.



рис. 3: Письмо сенсорной ручкой при использовании графического планшета.



рис. 4: Письмо компьютерной мышью.

ма с последующим формированием нового [3, 12]. При необходимости предпринимались также терапевтические воздействия на периферические (предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие) факторы.

Коррекция предрасполагающих физических факторов (длительно существующий неправильный, изначально «дефектный», стереотип письма) осуществлялась путем формирования нового моторного стереотипа при помощи особой техники письма. Она предполагает использование специальных упражнений с вовлечением проксимальных групп мышц. Как видно на рис. 1–4, это может достигаться с помощью специальной ручки-шара (письмо «от плеча» крупными буквами) либо графического планшета (письмо сенсорной ручкой или компьютерной мышью); когда всё написанное можно контролировать только глядя на экран монитора.

Коррекция провоцирующих факторов (наличие хронического локального напряжения мышц предплечья) осуществлялась за счёт выбора эргономичного положения тела и рук за столом. Так, рекомендовались изменение угла наклона стола с приподнятым удалённым краем стола на  $45^\circ$ , индивидуальный выбор способа письма, подбор писчего инструмента, письмо на размеченной бумаге; в работе с компьютером использовался коврик для компьютерной мыши с валиком и телевая подушка под запястье для клавиатуры (что нивелирует влияние дополнительных провоцирующих факторов, способствующих изменению мышечного тонуса в заинтересованной области). Воздействие на поддерживающие дистонию факторы (невропатия срединного и локтевого нервов, артропатия мелких суставов кисти

и др.) производилось при помощи физиотерапевтических процедур, аппликаций и др. средств, воздействующих на периферическое звено патогенеза.

Выработка нового сенсомоторного паттерна при фокальной дистонии кисти — «сенсомоторное переобучение» (sensory motor training) [12, 14] — в своей основе имеет следующие положения: обучение новым движениям или повторные движения ведут к изменению границ моторного представления пальцев в сенсомоторной коре (обучение); реорганизация в моторной коре возникает при мысленном представлении соответствующих движений (идеомоторная симуляция) [2, 15]. Применявшиеся нами технологии нейрореабилитации, направленные на сенсомоторное переобучение у больных ПС, включали: использование индивидуально выявленных парадоксальных кинезий (действий, при которых проявления ПС минимальны, например, письмо «от плеча»); применение бимануальной активации (имитация письма указательными пальцами обеих рук одновременно — рис. 5) [4] и идеомоторной симуляции (перед выполнением задания); изменение зрительно-моторных координаций при письме (использование графического планшета, что позволяет оценить написанное, только глядя на экран монитора); тактильную стимуляцию (использование ладонного массажера с шипиками и эластичного пружинного колечка для массажа пальцев).

Приведем несколько конкретных рекомендаций по выбору индивидуальной стратегии нейрореабилитации при ПС. Так, при осмотре и индивидуальном подборе ручки для пациента с ПС выявлено, что большинство пациентов выбирает в качестве наиболее удобной ручку увеличенного диаметра с резиновой прокладкой. Для каждого конкретного пациента рельефность резиновой прокладки и её отстояние от кончика пера индивидуальны (рис. 6–8). При ПС применение ручек с гладкой поверхностью противопоказано. Пациентам рекомендовали использовать ручки необычной формы — не похожей на писчий предмет и с использованием специальных насадок. Целесообразно использование «ручки-шара»: она представляет собой шар размером с яблоко, в середину которого вставлено пишущее устройство. Такой диаметр ручки позволяет полностью исключить движения в запястье при письме. Использование необычной ручки с прорезью, в которую вставляется средний палец, также успешно при ПС, поскольку благодаря этому приспособлению письмо возможно только с использованием одного пальца, что снижает «дистоническую» нагрузку на другие пальцы кисти. Некоторые из пациентов используют собственные приспособления для письма, необычные по форме и манере удержания: например, заполненный гелевым наполнителем тубик из-под зубной пасты или клей-карандаша; возможно приспособление на ручку разного рода «отвлекающих предметов» или использование коллекционных ручек, не предназначенных для письма, либо особых пишущих устройств, не похожих по форме на ручку (рис. 9–11).



рис. 5: Бимануальная активация — имитация письма указательными пальцами обеих рук.



рис. 6: Ручка Ring-Pen.



рис. 7: Ручка PenAgain.

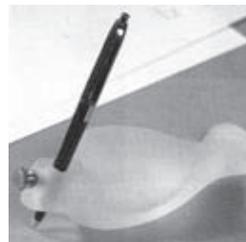


рис. 8: Ручка Writing Bird-1.



рис. 9: Тубик из-под клей-карандаша в качестве приспособления для письма.



рис. 10: Удержание ручки при помощи самодельного приспособления.



рис. 11: Ручка-тубик из-под зубной пасты, ручка-шприц, ручка-кукла, ручка-палочка бамбука.

У всех больных выявлен феномен парадоксальных кинезий, индивидуальное влияние которых на некоторое время уменьшает дистонические проявления. Именно парадоксальные кинезии были использованы в дальнейшем как один из методов сенсомоторного переобучения [10]. Во всех исследуемых случаях облегчение при написании приносило письмо на разлинованной – ограничивающей размер букв – бумаге. Важно подчеркнуть, что при дрожательном ПС письмо на мелкоразлинованной бумаге крайне затруднительно, а при спастическом ПС – наоборот, весьма успешно. Среди парадоксальных кинезий играет роль феномен написания текста печатными буквами, который в 100% случаев приносит уменьшение явлений ПС.

Пациентам давался на руки листок-памятка с подробными рекомендациями и разъяснениями, как ежедневно выполнять упражнения на расслабление: размашистыми движениями руки в локтевом суставе с исключением движений в запястье (письмо «от плеча»), карандашом или фломастером, без нажима на бумагу, на листе большого формата. При письме пациент должен свободно держать правое плечо и середину предплечья, опираться только на левое предплечье и локоть и сидеть с большим упором на левом седалищном бугре. Ручка должна «смотреть» на правый плечевой сустав. Письмо должно осуществляться не кулаком, не согнутыми суставами, а только кончиками пальцев. Рекомендуется избегать эмоционального утомления, перенапряжения мышц и других состояний, способных спровоцировать спазм, боль, чувство скованности. При появлении подобных симптомов был рекомендован самомассаж. Режим занятий индивидуальный. Почерк пациентов в процессе «овладения» заново актом письма отличался от первоначального (до развития ПС). Несмотря на полностью восстановленный навык письма, возможно повторение явлений ПС при перегрузке пишущей руки или ухудшении общего состояния. При повторных проявлениях спазма восстановление навыка письма наступает значительно раньше, чем при первичных нарушениях. Пациентам, у которых работа связана с профессиональным использованием клавиатуры компьютера, рекомендовали валик для клавиатуры и коврик для «мыши» с валиком под запястье с гелевым наполнителем.

В нашей выборке двое пациентов научились писать левой рукой (до момента осмотра и консультации в клинике). К сожалению, в одном из указанных случаев имело место формирование ПС и в левой руке; при этом каких-либо изменений в симптоматике ПС в правой руке не отмечено. Во втором случае симптомов ПС в левой руке не выявлено, и положительная динамика ПС в правой руке отсутствовала. Таким пациентам также необходима реабилитация правой руки – с тем, чтобы избежать прогрессирования дистонии и инверсии симптомов ПС на левую руку.

Для анализа выполнения специфического действия (задания) необходимо определить, какие движения остаются

сохранными, почти такими же, как в норме. Важным представляется активное выявление индивидуальных парадоксальных кинезий – т.е. действий, во время которых исчезают или уменьшаются проявления дистонии – и использование этого феномена в качестве индивидуальной программы восстановительной терапии. Общим направлением восстановительной стратегии для пациентов с ПС являются «специально создаваемые условия» для позитивного обучения и изменения моторного паттерна мелкой моторики кисти: минимизация стрессов, повышение самооценки и уверенности пациента в положительном исходе, разработка индивидуального режима занятий.

Общая схема реабилитационно-восстановительных мероприятий при ПС может быть представлена следующим образом [6–8]: 1) создание условий для письма – физиологическое положение за столом; 2) письмо с использованием предложенной оригинальной техники – письмо «от плеча» при помощи ручки-шара; 3) выполнение при письме специальных ежедневных заданий на расслабление; при этом карандаш (или фломастер) заменяют эргономической ручкой, ручкой с большим диаметром с резиновой прокладкой; 4) использование индивидуальных приспособлений, ручек; 5) использование вспомогательных «уловок» (приёмов) – выполнение заданий в собственном ритме и темпе (под счёт раз-два, раз-два), в сопровождении стука метронома, под ритмичную мелодию или чтение стихов и пр.; 6) использование вспомогательных технических средств – осуществление акта письма при помощи графического планшета; 7) использование индивидуально-выявленных парадоксальных кинезий, например, бимануальная активация (имитация письма), при котором письмо осуществляется пальцами обеих рук одновременно, поочередно используя каждый палец (можно выполнять задания красками или на песке).

Эффективность проводимого лечения была оценена нами следующим образом: полное восстановление функции письма с формированием нового моторного стереотипа – 9,8% пациентов; неполное восстановление функции письма – 69,5%; минимальный ответ на проводимую терапию – 20,7%. В итоге в 79,3% случаев нами наблюдался отличный, хороший или удовлетворительный эффект. Схожие показатели по эффективности терапии были получены рядом авторов, использовавших другие методы восстановления функции кисти при ПС, в частности, препараты ботулотоксина типа А. Таким образом, лишь примерно каждый пятый пациент остается резистентным к разным методам терапевтического воздействия. Лечение ПС независимо от формы должно быть длительным – месяцами, а иногда и годами. Длительность эффекта от проведённой терапии зависит от ряда факторов [5], но в целом, при правильной организации проводимых мероприятий, их постоянном контроле и коррекции необходимый результат достигается не позднее, чем к концу первого года лечения, и сохраняется в сроки наблюдения до 10 лет.

## Список литературы

1. Вейн А.М., Голубев В.Л., Орлова О.Р., Шавловская О.А. Писчий спазм (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. М.: Русский врач, 2004.
2. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2008.
3. Шавловская О.А. Пластичность корковых структур в условиях неврологического дефицита, сопровождающегося расстройством движения в руке. Современные подходы в реабилитологии. Физиология человека 2006; 6: 119–126.
4. Шавловская О.А. Трудности постановки диагноза писчий спазм. Восстановление функции мелкой моторики кисти. Мед. помощь 2007; 4: 20–25.
5. Шавловская О.А. Неполное восстановление функции кисти при писчем спазме, обусловленное неточным соблюдением рекомендаций. Врач 2008; 8: 74–77.
6. Шавловская О.А. Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2011.
7. Шавловская О.А., Орлова О.Р. Нефармакологические методы терапии фокальной дистонии кисти. Рус. мед. журн. 2008; 6: 436–439.
8. Шавловская О.А., Орлова О.Р. Метод восстановления двигательной функции кисти при фокальной дистонии – писчем спазме. Медицинская технология (Разрешение на применение ФС № 2009/126 от 08.06.2009 г.). М.: Русский врач, 2010.
9. Шавловская О.А., Орлова О.Р. Критерии диагноза фокальной дистонии кисти. Нервные болезни 2013; 4: 15–19.
10. Шавловская О.А., Орлова О.Р., Голубев В.Л. Феномен парадоксальных кинезий при фокальной форме дистонии – писчем спазме. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 9: 10–13.
11. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863–873.
12. Byl N.N., Archer E.S., McKenzie A. Focal hand dystonia: effectiveness of a home program of fitness and learning-based sensorimotor and memory training. J. Hand Ther. 2009; 22: 183–197.
13. Hochberg F., Harris S., Blarert T. Occupational hand cramps: professional disorders of motor control. Hand Injury Sports Perform Arts 1990; 6: 427–428.
14. Rosset-Llobet J., Fàbregas-Molas S. Musician's dystonia. A practical manual to understand and take care of the disorder that affect the ability to play music. Rome: PANAMIR, 2010.
15. Stevens J., Stoykov M.E. Using imagery in the rehabilitation of hemiparesis. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2003; 84: 1090–1092.
16. Tanabe L.M., Kim C.E., Alagem N. et al. Primary dystonia: molecules and mechanisms. Nat. Rev. Neurol. 2009; 11: 598–609.

## A complex of rehabilitation in writer's cramp

O.A. Shavlovskaya

*Ist Moscow Medical University named after I.M. Sechenov*

**Keywords:** writer's cramp, dystonia, rehabilitation, sensory-motor reprogramming.

Writer's cramp (WC) is one of the forms of focal dystonia involving the hand muscles and characterized by selective motor defect leading to problems with writing. Therapy of WC represents serious difficulties and remains to be an unresolved problem of clinical neurology. In this paper we present our experience of using a complex of rehabilitation directed at sensory-motor

reprogramming and correction of predisposing physical factors in 86 patients with idiopathic WC (26 men and 60 women with mean age of  $39,6 \pm 12,5$  years). This complex was shown to lead to good or satisfactory results in 79.3% of patients, and the obtained effect lasted for a period of up to 10 years.

**Контактный адрес:** Шавловская Ольга Александровна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. 119435 Москва, ул. Россолимо, д. 11. Тел.: +7 (499) 248-69-44. E-mail: shavlovskaya@mma.ru.

# Иннервация сосудов подкорковых образований головного мозга человека гистоиммунопозитивными нейронами

Л.А. Бережная

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Исследовались ядра дорсального таламуса (VA, VL, Md), стриатум, бледный шар и внутренняя капсула. Были изучены структурные элементы нейронов, обеспечивающих афферентную и эфферентную иннервацию сосудов мозга человека, с использованием методов выявления NADPh-диафоразы, парвальбумина и калретинина. Такой подход с выявлением иммунопозитивных нейронов с их отростками позволил идентифицировать два типа нейронов: длинноаксонные и короткоаксонные. Были показаны контакты дендритов и аксонов этих нейронов с сосудами.*

**Ключевые слова:** мозг человека, иммунопозитивные нейроны, иннервация, сосуды.

**В**ажным научным направлением в области клинической и экспериментальной неврологии является раскрытие молекулярных, ультраструктурных, патохимических и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга при различных типах патологических процессов в мозге и при старении [15]. Смертность от сосудистой патологии головного мозга в России имеет тенденцию к увеличению, и одной из причин возникновения инфарктов мозга являются изменения мелких внутримозговых артерий, в результате чего развивается лакунарный инсульт [16].

Вся мозговая ткань пронизана сосудами, которые образуют наибольшую площадь разветвлений в различных образованиях мозга. Адаптация интенсивности кровоснабжения нейронов мозга к уровню их функционирования, скорее всего, связана с механизмом синхронизации работы сосудов с иннервирующими их нейронами. Нейрогенным факторам отводится важное место в регуляции локального мозгового кровотока [11, 23], и после некоторого забвения концепция нейрогенной регуляции локального кровотока [10, 23] вновь становится актуальной. В настоящее время существуют работы, показывающие участие оксида азота (NO) в регуляции сосудов, с реализацией данным соединением сосудорасширяющего эффекта [31].

Существенное значение отводится NO в патогенезе ишемической патологии мозга. На разных стадиях развития цере-

бральной ишемии роль NO различна: вначале — защитная (усиливается кровоток и снижается адгезивность тромбоцитов и нейтрофилов), но с усилением ишемии мозга NO становится цитотоксическим фактором [5].

В ранних работах по исследованию NO-содержащих нейронов в неокортексе было отмечено наличие нейронов, взаимодействующих с сосудами в местах их бифуркации, но без идентификации этих нейронов и без определения типа их связи с сосудами [6, 13, 24]. Позднее появились работы, показывающие афферентные и эфферентные связи нейронов, содержащих NO, в мозге крысы [7, 20] и человека [21]. На сегодня в литературе есть лишь единичные публикации гистоиммунохимического профиля, описывающие нейроны подкорковых структур мозга человека, синтезирующие NO и кальций-связывающие белки (парвальбумин, калретинин); явно недостаточно разработаны и вопросы идентификации нейронов, взаимодействующих с сосудами [1].

**Целью** настоящей работы явилось выявление гистоиммунохимических нейронов, взаимодействующих с сосудами, способов их взаимодействия, а также идентификация этих нейронов в подкорковых образованиях — стриатуме (хвостатом ядре и скорлупе), бледном шаре, медиодорсальном и моторных ядрах таламуса (вентральном переднем и вентральном латеральном) и внутренней капсуле, прилежащей к передним ядрам таламуса головного мозга человека.

## Материал и методы исследования

Исследовался мозг четырех людей зрелого и пожилого возраста [14], которые погибли от разных заболеваний, не связанных с неврологической и психической патологией. Материал фиксировался в 4% параформальдегиде на 0,1 М фосфатном буфере не более 24 часов. Вибротомные срезы толщиной 150–200 мкм для исследования NO-синтазных нейронов (по их положительной гистохимической реакции на NADPh-диафорузу – NADPh-d), окрашивались по S.R. Vincent [32], натягивались на стекла, обезжизивались в батарее спиртов восходящей концентрации, ксилоле и заключались в пихтовый бальзам под покровное стекло.

Иммунохимическая реакция на кальций-связывающие белки (парвальбумин, калретинин) проводилась по стандартным описанным методикам [2, 3].

Взаимодействие бляшки или бусинки волокна с сосудом рассматривалось в каждом конкретном случае. Местом контакта считалась «спаянность» двух структур: при работе микровинтом микроскопа контактирующие структуры исчезали и появлялись вместе в поле зрения. В случае отсутствия контакта одна из структур всегда исчезала из поля зрения первой, и тогда между ними наблюдался просвет.

Идентификация гистоиммунопозитивных нейронов проводилась путем сопоставления их с морфотипами нейронов перечисленных образований, изученных ранее методом Гольджи у животных [8] и человека [9].

## Результаты

Исследование, направленное на выявление в структурах моторного кольца (вентролатеральное и вентральное переднее ядра таламуса, хвостатое ядро, скорлупа, внутренний и наружный членики бледного шара) NO-синтазных нейронов, взаимодействующих с сосудами, показало, что такие нейроны делятся на две группы: нейроны, «считывающие» информацию с сосудов, и нейроны, «передающие» ее сосудам.

Принцип организации рецепторного «считывающего» устройства на дендритах NADPh-d-позитивных нейронов в изучаемых структурах (хвостатом ядре, скорлупе, внутренней капсуле) был одинаков (рис. 1А–В): организация либо по типу концевой бляшки, либо по типу бляшек, расположенных «по ходу» дендрита. Дендрит имел специфическое устройство в виде концевой расширенной петли с тонкой полупрозрачной мембраной внутри (рис. 1В) или в виде грубой бляшки (рис. 1А, В), располагающихся как в местах бифуркации мелких сосудов, так и на сосудистой стенке недалеко от этого места.

Второй рецепторный способ взаимодействия дендритов NO-синтазных нейронов с сосудами характеризуется тем, что дендриты этих нейронов с расширенными участками

(бляшками) по ходу ветви обхватывают более крупные сосуды по окружности, так что бляшки тесно прилежат к поверхности сосуда (рис. 1А, В). Аксоны этих клеток всегда уходят от сосудов в сторону, не образуя с ними контактов. Идентификация этих нейронов показала, что они относятся к биполярным и триполярным короткоаксонным нейронам (интернейронам).

В моторных ядрах таламуса и обоих члениках бледного шара NADPh-d-позитивные короткоаксонные нейроны, «считывающие» информацию с сосудов, не выявлялись.

Нейроны, содержащие кальций-связывающие белки (парвальбумин и др.) и взаимодействующие с сосудами, найдены нами лишь в скорлупе. К «считывающим» или «снимающим» информацию с сосудов относятся радиальные нейроны, дендриты которых имеют специфические рецепторные образования в виде грубых бляшек – как по ходу дендрита, так и в виде одиночных бляшек на концах дендритов (рис. 2А–В). В одном из сосудов скорлупы наблюдался большой тромб, а в просвете сосуда просматривались форменные элементы крови (эритроциты). За тромбом на стенке, а возможно, и в самой стенке сосуда, просматривались рецепторные дендритные бляшки нейрона (рис. 2Б), позитивного при окраске на парвальбумин.

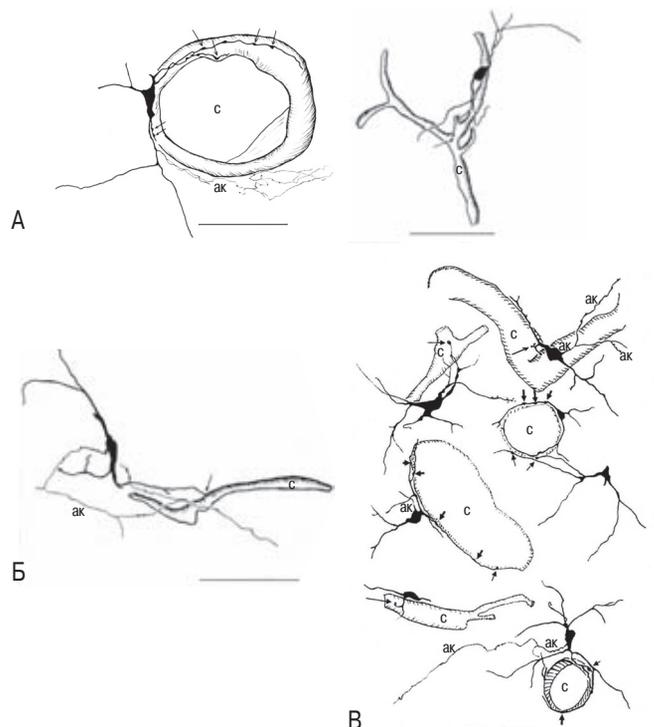


Рис. 1. Зарисовки NADPh-d-позитивных нейронов:

А — в хвостатом ядре; Б — в скорлупе (стрелки — одиночные бляшки дендритов, контактирующие с сосудом; В — во внутренней капсуле (стрелки — места контактов нейронов с поперечно и продольно срезанными сосудами разного размера); с — сосуд, ак — аксон. Гистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

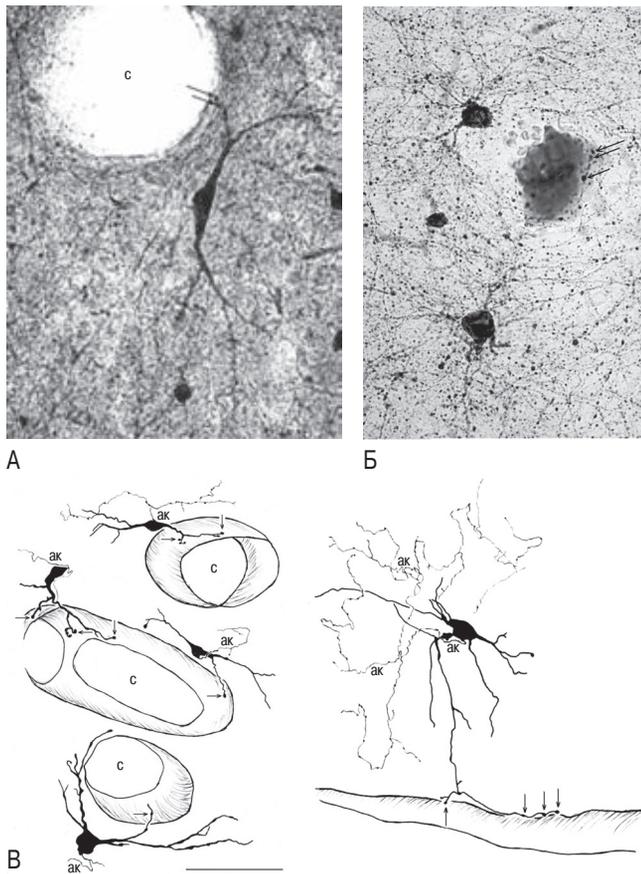


Рис. 2. Нейроны скорлупы, позитивные при окраске на парвальбумин.  
А — концевые бляшки дендрита нейрона (стрелки), расположенные на стенке сосуда (с);  
Б — образование тромба в зоне контакта дендритов парвальбумин-позитивного нейрона со стенкой сосуда (стрелки — концевые бляшки дендрита). Иммуногистохимический метод, увеличение: ок. x10, об. x40);  
В — зарисовки нейронов, взаимодействующих дендритными бляшками (стрелки) со стенками поперечно и продольно срезынных сосудов (с); ак — аксон.  
Иммуногистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

Нейроны, позитивные на калретинин и взаимодействующие с сосудами, были найдены в хвостатом ядре и медиодорсальном ядре таламуса. Нейроны, «считывающие» информацию с сосудов в хвостатом ядре, относились к короткоаксонным ординарным биполярным, дендриты которых имели такие же специфические рецепторные образования (бляшки) на стенке сосудов (рис. 3А).

В медиодорсальном ядре таламуса к категории «считывающих» нейронов относилась одна из разновидностей короткоаксонных нейронов — «лохматодендритные». Эти нейроны на видоизмененном дендрите имели либо расширения в виде крупных, более округлых, грубых варикозностей-бляшек «по ходу» ствола (чем последние и отличались от обычных варикозностей, которые чаще веретеновидно вытянуты), либо дендрит заканчивался одиночной бляшкой (рис. 3Б).

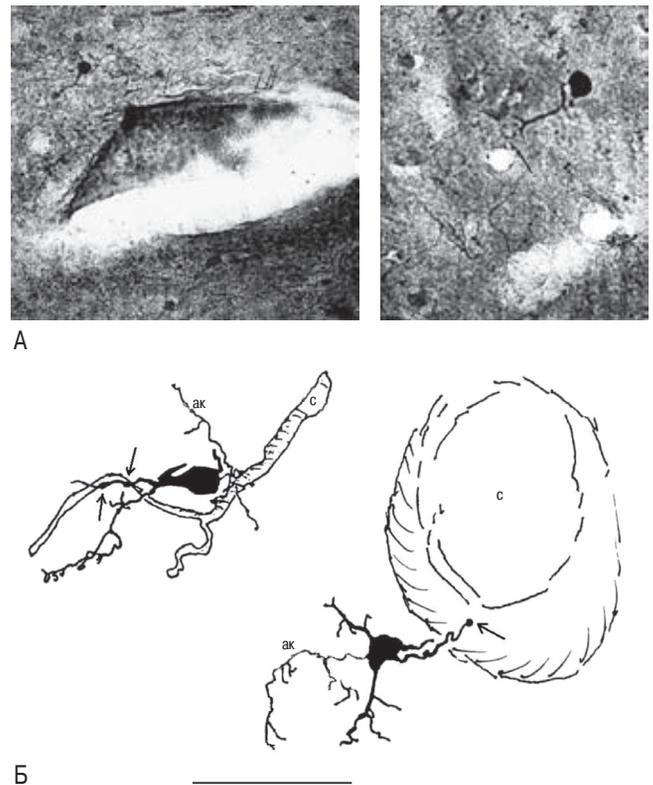


Рис. 3. Нейроны, иммунопозитивные при окраске на калретинин, взаимодействующие со стенками сосудов:  
А — в хвостатом ядре. Стрелки — концевые рецепторные бляшки дендритов. Иммуногистохимический метод; увеличение: ок. x10, об. x40. Б — зарисовки нейронов медиодорсального ядра таламуса. Стрелки — концевые рецепторные бляшки дендритов и рецепторные бляшки «по ходу», ак — аксон, с — сосуд.  
Иммуногистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

Нейроны, взаимодействующие с сосудами и «передающие» информацию им, оказывая модулирующее воздействие [29], могут быть короткоаксонными (интернейронами) и длинноаксонными.

Принцип организации связи NADPh-d-позитивных нейронов, «передающих» информацию на сосуды, наблюдаемый нами в хвостатом ядре, скорлупе, моторных ядрах таламуса и медиодорсальном ядре, тоже одинаков, но нейроны, иннервирующие сосуды, разные. В хвостатом ядре и скорлупе взаимодействие с сосудами осуществляют короткоаксонные радиальные нейроны (рис. 4А, Б); в медиодорсальном ядре таламуса эту функцию выполняют короткоаксонные гладкодендритные интернейроны (рис. 4В). Все эти клетки относятся ко II типу нейронов — короткоаксонным интернейронам. Аксоны этих клеток опутывают крупные сосуды своими коллатеральными, по ходу которых расположены мелкие бусинки, часть которых тесно прилежит к стенке сосуда. Коллатерали аксонов могут проникать и в толщу сосудистой стенки (рис.4 А, Б) и проходить все три составляющие (перичиты,

базальный слой и эндотелиальные клетки) стенки сосуда, что хорошо просматривается на поперечных срезах сосудов.

На стенке более мелких сосудов можно наблюдать несколько «бусинок» (рис. 4а, в), или коллатераль аксона может «ползти» по части сосуда, прикасаясь своими «бусинками» к поверхности, или несколько коллатералей аксона с множественными «бусинками» по ходу могут опутывать сосуд рядом с местом его бифуркации.

Особенностью короткоаксонных NADPh-d-позитивных мелких нейронов (II тип) является способность их аксонов взаимодействовать с сосудами местно, в пределах разветвления своих дендритов. Один и тот же аксон такого нейрона может взаимодействовать с сосудами, лежащими в поле ветвления дендритов нейрона, несколько раз. У нейронов среднего размера аксоны могут захватывать большую территорию иннервации, но в пределах одной структуры, не выходя за её границы. В таких случаях аксон такого нейрона делится вблизи сомы на две коллатерали, которые расходятся в диа-

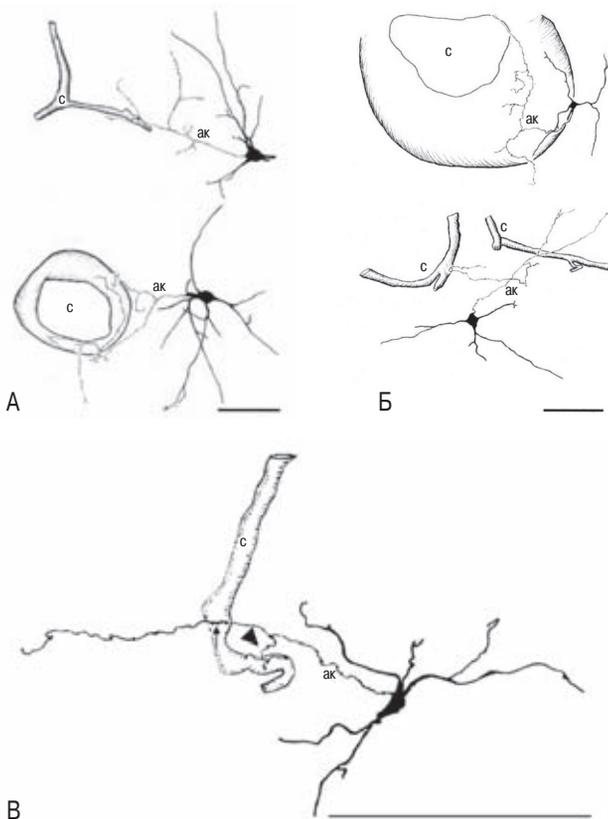


Рис. 4. Взаимодействие аксонов NADPh-d позитивных нейронов с сосудами: А — в скорлупе; Б — в хвостом ядре; В — в медиодорсальном ядре таламуса. Маленькая стрелка — «касательный» контакт по ходу аксона с сосудом, треугольная стрелка — концевые взаимодействия аксона с сосудом в виде «вилочки». с — сосуд, ак — аксон. Гистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

метрально противоположные стороны и иннервируют сосуды в разных частях одного и того же образования.

Более обширные поля иннервации у NADPh-d-позитивных длинноаксонных ретикулярных крупных и средних нейронов (рис. 5). Аксоны этих нейронов длинные и могут выходить за пределы тех структур, где располагаются их тела. Аксоны средних нейронов могут достигать соседних образований. Аксоны крупных ретикулярных клеток, возможно, способны достигать коры. Организация взаимодействия с сосудами аксонов крупных и средних ретикулярных нейронов — чаще всего по «касательной». Коллатерали аксонов таких клеток охватывают большое количество сосудов на большой территории, касаясь 1–4 «бусинками» стенки сосудов по ходу коллатерали (рис. 5) и уходя в сторону к следующему сосуду или покидая это образование. Ярким примером взаимодействия аксонов ретикулярных клеток в других структурах являются найденные нами NADPh-d-позитивные ретикулярные клетки, сопровождающие ход волокон во внутренней капсуле (рис. 6А, Б), иннервирующие сосуды как в самой капсуле, так и в передних ядрах дорсального таламуса (рис. 6В).

Массовый вход из внутренней капсулы NADPh-d-позитивных крупных аксонов, пересекающих ретикулярное ядро таламуса, в передние моторные ядра таламуса (вентральное переднее и вентральное латеральное) и взаимодействие части их с сосудами этих ядер по «касательной» (рис. 6В) позволяет



Рис. 5. NADPh-d позитивные ретикулярные нейроны ядер дорсального таламуса, взаимодействующие коллатеральными аксонами с сосудами. с — сосуд, ак — аксон. Гистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

предположить, что эти аксонные коллатерали относятся к ретикулярным NADPh-d-позитивным нейронам внутренней капсулы. Множество аксонных коллатералей пересекают передние моторные ядра дорсального таламуса с латеральной стороны к медиальной и контактируют со многими сосудами.

Но не во всех подкорковых структурах моторного кольца аксоны NADPh-d-позитивных нейронов взаимодействуют с сосудами. В бледном шаре — как в наружном, так и во внутреннем членике — нами не найдено аксонных взаимодействий с сосудами нейронов, содержащих NO.

Аксоны нейронов, содержащих кальций-связывающие белки, также взаимодействуют с сосудами в исследуемых образованиях моторного кольца.

«Передающие» информацию нейроны хвостатого ядра, позитивные на калретинин, относятся к короткоаксонным радиальным (рис. 7А). Аксоны таких нейронов «опутывали» сосуды, которые лежали в поле их ветвления. Коллатерали аксона с одного сосуда могли «перешагивать» на другие и затем возвращаться к первому, создавая своеобразную сеть вокруг сосудов.

В медиодорсальном ядре нейронами, позитивными на калретинин и «передающими» информацию на сосуды, были длинноаксонные редковетвистые нейроны — короткодендритные. Эти нейроны имеют длинные аксоны с длинными коллатералими, захватывающими большие территории как в самой структуре (иннервируя при этом большое число сосудов), так, вероятно, и за ее пределами в других образованиях мозга, для которых они являются афферентными (рис. 7Б). Иннервация сосуда может осуществляться короткой веточ-

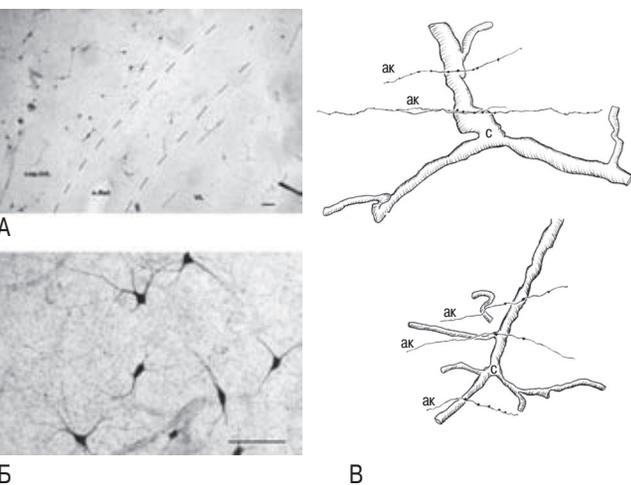


Рис. 6. NADPh-d-позитивные нейроны внутренней капсулы. А — обзорный снимок (cap. Int. — внутренняя капсула, n. Ret. — ретикулярное ядро, VL — вентральное латеральное ядро таламуса); Б — нейроны при большем увеличении; В — зарисовка аксонных коллатералей NADPh-d-позитивных нейронов внутренней капсулы, взаимодействующих «по касательной» с сосудами передних ядер дорсального таламуса. Гистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

кой с «бусинками» на концах коллатерали аксона (рис. 7Б) или «бусинками» по ходу самого аксона и его коллатералей.

Очень интересны взаимодействия нейронов, позитивных на парвальбумин, с сосудами в скорлупе. «Передающие» парвальбумин-позитивные нейроны скорлупы относятся к короткоаксонным радиальным нейронам. Такие нейроны расположены недалеко от сосуда и своими тонкими коллатералими аксонов с мелкими «бусинками» по ходу опутывают сосуд по окружности. Отдельные «бусинки» тесно прилежат к стенке сосуда. Одно волокно может несколько раз возвращаться к одному и тому же сосуду, иннервируя достаточно большой его участок, а уходя от него на соседние сосуды, он также «опутывает» и их. Один нейрон своими аксонными коллатералими охватывает местно большое количество сосудов, расположенных в зоне ветвления его аксона.

Короткоаксонные радиальные нейроны в местах бифуркации сосудов, не равнозначных по диаметру, «снимают» информацию с сосуда с меньшим диаметром рецепторными «бляшками» своих дендритов, а коллатералими своего же аксона адаптируют более крупный сосуд к изменившимся условиям, то есть «передают» информацию (рис. 8).

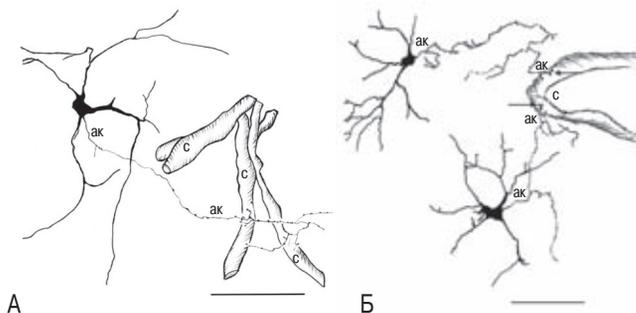


Рис. 7. Нейроны, позитивные при окраске на калретинин, взаимодействующие с сосудами: А — в хвостатом ядре; Б — в медиодорсальном ядре таламуса. с — сосуд, ак — аксон, стрелки — концевые взаимодействия аксона с сосудом в виде «вилочки». Иммуногистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

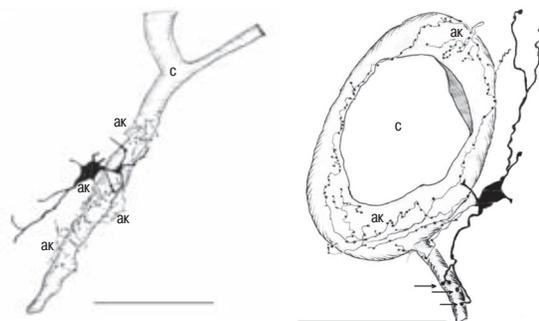


Рис. 8. Зарисовки нейронов, позитивных при окраске на парвальбумин, контактирующих с сосудами в скорлупе. Стрелки — концевые дендритные бляшки на стенке сосуда (с), ак — аксоны. Иммуногистохимический метод. Масштаб: 100 мкм.

## Обсуждение

О регуляции локального мозгового кровотока, который осуществлялся различными механизмами, в том числе нейронными факторами, было известно и ранее [11, 18, 23], но не было доказательств существования взаимодействия нервных клеток со стенками сосудов. В последние десятилетия появились работы, показывающие, что в регуляции мозговой гемодинамики участвуют нервные клетки, содержащие NO, который обладает сосудорасширяющими свойствами [31, 32]. Было предположено, что такие нейроны адаптируют состояние локальной гемодинамики к метаболическим потребностям мозга.

В литературе имеется ряд сообщений [7, 13, 31, 32] о регуляции локального мозгового кровотока в коре посредством NO. Имеются работы по иннервации сосудов NO-содержащими нейронами, показывающие рецепторный аппарат этих нейронов, взаимодействующий с сосудами головного мозга в норме и при артериальной гипертензии II–III степени [21]. Продемонстрирована не только эфферентная иннервация сосудов мозга [6, 7, 12, 19], но и афферентная [20, 21]. Были выявлены афферентные рецепторы в виде «древовидной арборизации» на крупных артериях, которые с уменьшением диаметра сосудов замещаются кустиковыми рецепторами, сменяющимися, в свою очередь, клубочковыми нервными окончаниями. Авторы относят клубочковые рецепторы к барорецепторам, реагирующим на изменения артериального давления и сигнализирующим о тонусе и сократительной деятельности сосудов [20, 27].

На сосудах подкорковых структур моторного круга мозга человека нами наблюдались лишь два вида афферентных рецепторных образований. Дендрит, взаимодействующий с сосудом, заканчивался одиночной бляшкой или дендриты обхватывали сосуд и контактировали с ним множественными варикозно-подобными расширениями (бляшками) по ходу дендритов. Места локализации клубочковых рецепторов, показанных нами и другими авторами [20], совпадают (бифуркация сосудов); не исключено, что это одни и те же рецепторы из класса барорецепторов, а описанный в упомянутой работе III тип рецепторов можно соотнести с выявленными нами рецепторными дендритами с множественными варикозно-подобными бляшками.

В коре мозга крысы выявлены определенные особенности иннервации NO-содержащими нейронами радиальных артерий [7]. Авторы наблюдали «терминальные утолщения» дендритов не только на поверхности стенки сосуда, но и в самой стенке. В настоящем исследовании у человека зрелого возраста в подкорковых структурах нами наблюдались взаимодействия дендритов лишь на поверхности сосудов, но не исключено, что рецепторные дендриты способны пронизывать стенку сосуда, захватывая все три ее составляющие (эндотелиальные клетки, базальный слой и перициты) [22]. Нами наблюдались отдельные дендритные ветви в

толще стенки сосудов, бляшки которых были распределены по всей толщине стенки сосуда, вплоть до полости сосуда. Такое распределение рецепторных образований было бы оправдано, так как информация о состоянии сосуда снималась бы со всех составляющих стенки сосуда.

Идентифицированные NO-содержащие нейроны, контактирующие с сосудами в подкорковых структурах, описывались нами ранее [1]. Но в иннервации сосудов головного мозга принимают участие не только нейроны, содержащие NO. Большую роль в пластических процессах в мозге играют кальций-связывающие белки, также осуществляющие модулирующую функцию по отношению к сосудам. В мозге ионы кальция необходимы для непрерывного высвобождения содержимого синаптических пузырьков. Вход кальция в клетку является важнейшим звеном, связывающим деполаризацию пресинаптического окончания и выброс нейромедиатора в синаптическую щель. В отсутствие кальция химическая передача сигнала прекращается, несмотря на то, что нервный импульс по-прежнему доходит до пресинаптической терминали [25, 33] или иннервируемой структуры.

Не исключено, что подобные процессы происходят и при взаимодействии нейрона, содержащего кальций-связывающие белки, с сосудом — с той лишь разницей, что в качестве пресинаптического или постсинаптического элемента выступают клетки, образующие стенку сосуда. Ряд авторов при электронно-микроскопическом исследовании в клетках, формирующих стенку сосуда, находят сократительные или контрактильные фибриллярные структуры в цитоплазме эндотелиальных клеток [22] и перицитов [28, 30]. Некоторые исследователи рассматривают перициты как клетки, способные сокращаться и изменять просвет капилляров [17, 26]; это означает, что аксоны нейронов, взаимодействующие с сосудами, способны адаптировать их к изменившимся условиям. По нашему мнению, фибриллярные структуры, наблюдаемые в цитоплазме клеток стенки сосудов, существуют непостоянно. При определенных условиях происходит быстрая сборка их из протофибрилярного (неорганизованного) материала клетки, а следом идет разборка или пептизация фибриллярных структур. Процесс этот идентичен тому, что наблюдался нами в аксонах беспозвоночных [4]. Поэтому многими авторами в эндотелиальных клетках и перицитах наблюдаются лишь фрагменты пучков фибриллярных структур [22, 28, 30].

В исследованных нами подкорковых образованиях большого мозга человека были выявлены гистоиммуно-позитивные нейроны, взаимодействующие с сосудами двух типов: длинноаксонными и короткоаксонными. В каждом типе клеток есть вид нейронов, который является морфологически общим, но с разной гистоиммунной позитивностью.

Гистоиммунопозитивные нейроны, взаимодействующие с сосудами, разделились на две группы: «считывающие» информацию с сосудов головного мозга и «передающие»

информацию на сосуды. Все «считывающие» нейроны относятся ко II типу – короткоаксонным радиальным нейронам, которые могут быть иммунопозитивны по отношению к парвальбумину или калретину, либо содержать NO. В медиодоральном ядре эту функцию выполняют короткоаксонные «лохматодендритные» калретинин-позитивные клетки, отличающиеся по своему морфологическому виду от радиальных нейронов. Короткоаксонные нейроны могут местно адаптировать сосуды к изменившимся условиям в случае «считывания» и «передачи» информации на одном и том же сосуде либо запускать более длительную реакцию через ряд вставочных нейронов; в этой схеме конечными нейронами, взаимодействующими с сосудами и передающими информацию на сосуд, могут быть и нейроны I типа – длинноаксонные.

«Передающими» иммуногистохимическими нейронами в подкорковых образованиях мозга человека были нейроны I-го типа (длинноаксонные нейроны двух видов – редковетвистые ретикулярные NO-позитивные и длинноаксонные редковетвистые короткодендритные калретинин-позитивные – клетки медиодорального ядра таламуса) и нейроны II-го типа – короткоаксонные радиальные, позитивные при окраске на парвальбумин и калретинин и держащие NO.

Наличие нейронов одинакового морфологического вида, но с различной иммунопозитивностью, может свидетельствовать о разнесенном временном созревании биохимической составляющей цитоплазмы нейронов в ростовых зонах мозга.

## Список литературы

1. Бережная Л.А. NADPh-диафоразно-позитивные клетки ядер таламуса и внутренней капсулы человека. Морфология 2004; 1: 16–22.
2. Бережная Л.А. Система нейронов иммунопозитивных к калретину в ядрах таламуса человека. Естественные и технические науки 2013; 5: 79–87.
3. Бережная Л.А. Система нейронов позитивных к парвальбумину в ядрах таламуса взрослого человека. Естественные и технические науки 2013; 5: 88–94.
4. Бережная Л.А. Особенности филаментозного материала в нейронах виноградной улитки: его возможная роль в проведении возбуждения. Эвол. биох. физиол. 1996; 1: 61–66.
5. Викторов И.В. Окись азота: роль в норме и патологии ЦНС. В сб.: Механизмы структурной, функциональной и нейрохимической пластичности мозга. М., 1999: 18.
6. Коцюба А.Е., Бабич Е.В. Черток В.М. Вазомоторная иннервация мягкой оболочки головного мозга человека при артериальной гипертензии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; 9: 56–62.
7. Коцюба А.Е., Коцюба Е.П. Черток В.М. Нитроксидергические нервные волокна внутримозговых сосудов. Морфология 2009; 2: 27–32.
8. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина, 1978.
9. Леонтович Т.А., Мухина Ю.К. Федоров А.А. Нейроны базальных ганглиев мозга человека (стриатума и базолатеральной миндалины), экспрессирующие фермент NADH-d. Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова 2002; 10: 1295–1308.
10. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга. Тихоокеанский мед. журн. 2008; 2: 12–24.
11. Мотавкин П.А., Черток В.М., Пиголкин Ю.И. Морфологические исследования регуляторных механизмов внутримозгового кровообращения. Арх. анат. 1982; 6: 42–49.
12. Мотавкин П.А., Пиголкин Ю.И., Каминский Ю.В. Гистофизиология кровообращения в спинном мозге. М.: Наука, 1994.
13. Охотин В.Е., Курпиров В.В. Нейровазальные отношения в новой коре головного мозга человека. Морфология 1996; 4: 17–22.
14. Справочник. Морфо-функциональные константы детского организма (ред. В.А. Доскин, Х. Келлер, Н.М. Мураенко, Р.В. Тонкова-Ямпольская). М.: Медицина, 1997.
15. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007; 1: 5–9.
16. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007; 1: 10–16.
17. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984.
18. Черток В.М., Пиголкин Ю.И., Мирошниченко Н.В. Сравнительное исследование холин- и адренергической иннервации сосудов мозга человека и некоторых лабораторных животных. Арх. анат. 1989; 4: 28–33.
19. Черток В.М., Коцюба А.Е., Бабич Е.В. Эфферентная иннервация артерий мягкой оболочки мозга человека при артериальной гипертензии. Морфология 2009; 3: 35–41.
20. Черток В.М., Коцюба А.Е. Оксид азота в механизмах афферентной иннервации артерий головного мозга. Цитология 2010; 1: 24–29.
21. Черток В.М., Коцюба А.Е. Рецепторный аппарат сосудов головного мозга при артериальной гипертензии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; 10: 40–47.
22. Шахламов В.А. Капилляры. М.: Медицина, 1971.
23. Del Zoppo G.J., Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003; 34: 879–894.
24. Estrada-Carmen E., DeFelipe J. Feature article nitric oxide-producing neurons in the neocortex: morphological and functional relationship with intraparenchymal microvasculature. Cerebral Cortex 1998; 8: 193–203.
25. Katz B., Miledi R. The timing of calcium action during neuromuscular transmission. J. Physiol. 1967; 184: 535–544.

26. Kelley C.D., Amore P., Hechrman H.B., Shepro D. Microvascular pericyte contractility in vitro: comparison with other cells of the vascular wall. *J. Cell Biol.* 1987; 3: 483–490.

27. Motavkin P.A., Lomakin A.V., Pigolkin Y.I., Certok V.M. Receptor glomeruli and their ultrastructural organization in the arteries and pia mater of the human brain and spinal cord. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1990; 5: 471–475.

28. Posdnyakov O.M., Chernukh A.M. On the probable participation of the pericytes in the changes of capillary lumen. In: 6th Conference on circulation. European Society for microcirculation. Denmark, 1970: 67.

29. Prast H., Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog. Neurobiol.* 2001; 64: 51–68.

30. Stensaas L.J. Pericytes and perivascular microglial cell in the basal forebrain of the neonatal rabbit. *Cell Tissue Res.* 1975; 158: 517–541.

31. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55: 271–324.

32. Vincent S.R. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Progr. Neurobiology* 1994; 42: 129–160.

33. Yost H. Cellular physiology. (Иост Х. Физиология клетки). М.: Мир, 1972.

## Innervation of blood vessels in subcortical regions of the brain by immunoreactive neurons

L.A. Berezhnaya

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

**Key words:** human brain, immunoreactive neurons, innervation, blood vessels.

Human dorsal thalamic nuclei (VA, VL and Md), striatum, pallidum and capsula interna were studied. Structural elements of neurons that provide afferent and efferent innervation of blood vessels in the human brain were stained for NADPh-diaphorase, parvalbumin and calretinin. Such approach

revealing immunoreactive neurons with their branches made it possible to identify two types of neurons: long-axonal and short-axonal. Dendrite-vascular and axon-vascular contacts of these immunoreactive neurons were shown.

**Контактный адрес:** Бережная Лариса Александровна – канд. мед. наук, зав. лаб. нейронной структуры мозга ФГБУ «НЦН» РАМН.

125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 917-18-65; факс: (499) 764-98-80. E-mail: putamen@list.ru

# Головокружение: новые технологии количественной оценки и их роль в дифференциальной диагностике вестибулярной дисфункции

С.А. Лихачев, И.П. Марьенко

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Минздрава Беларуси (Минск, Республика Беларусь)*

*Разработана новая технология количественного определения интенсивности головокружения – вертигометрия, основанная на предъявлении пациенту панорамного изображения в горизонтальной и вертикальной плоскостях, что моделирует системное головокружение. С использованием данного метода у пациентов с головокружением в анамнезе устанавливали направление вращательного головокружения и его интенсивность с помощью показателей скорости прокручивания панорамного изображения. Показано, что для позиционно-зависимого головокружения характерна высокая скорость зрительного головокружения – от 116,3 до 149,5 °/с, тогда как скорость вертеброгенного головокружения составляет от 31,9 до 65,1 °/с ( $p < 0,05$ ). Пациенты с психогенным головокружением не смогли четко сформулировать направление и интенсивность головокружения.*

**Ключевые слова:** головокружение, вестибулосенсорные реакции, вестибулярная дисфункция, вертигометрия.

Головокружение уже давно является объектом пристального внимания неврологов, отоневрологов и оториноларингологов, однако проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой и количественной оценкой этого состояния, окончательно не решены. Разнообразие проявлений вестибулярной дисфункции (ВД), многообразие субъективных ощущений пациентом головокружения, характер межсенсорных взаимодействий обуславливает возникновение определенных трудностей в правильной интерпретации этого симптома. Головокружение может ощущаться пациентом как иллюзорное движение окружающей среды или самого пациента, страх, дурнота, нечеткость изображения перед глазами, нарушение равновесия и восприятия пространства [8]. Головокружение относится к сфере субъективных переживаний человека, что определяет трудности описания и определения данного феномена. Регистрация и количественная оценка головокружения приобретают большое значение в диагностике заболеваний вестибулярной системы.

Выделяют головокружение вестибулярное (системное) и невестибулярное (несистемное). Кроме того, выделяют поражение вестибулярной системы на периферическом и центральном уровнях. Система поддержания равновесия у человека включает вестибулярную, мозжечковую, зрительную системы, а также глубокую и поверхностную чувстви-

тельность. Вся информация интегрируется в центральной нервной системе (ЦНС) и модулируется активностью ретикулярной формации, экстрапирамидной системой, лобно-височными долями коры больших полушарий. Некоторые авторы выделяют: а) «истинное» вестибулярное системное (вращательное) головокружение, которое может возникать при поражении вестибулярной системы на любом уровне; б) несистемное (невестибулярное) головокружение по типу ощущения дурноты, общей слабости, тошноты, предчувствие падения или потери сознания, холодного пота; в) головокружение смешанной природы, которое возникает при передвижении и проявляется неустойчивостью, нарушением походки или зрительными расстройствами [8, 18, 20].

Вестибулосенсорные реакции обусловлены наличием вестибулокортикальных связей и проявляются в норме осознанием положения и изменения положения головы и туловища в пространстве. При развитии ВД на различных уровнях патологической вестибулосенсорной реакцией является головокружение. Диагностических критериев тех или иных вариантов головокружения, основанных на объективных физиологических параметрах, немного. За исключением спонтанного нистагма и рвоты, все другие симптомы головокружения трудно определить количественно. При отсутствии указанных симптомов объективизация пароксизма головокружения в амбулаторных условиях практически невозможна. Объективная трактовка ве-

стибулосенсорных проявлений ВД является сложной задачей, так как они характерны для целого ряда неврологических, психических, инфекционных, эндокринологических заболеваний, болезней сердечно-сосудистой системы, глаз и уха.

Сравнительная характеристика методов диагностики головокружений проводится на основе вестибулярной концепции, согласно которой формирование всех типов ВД происходит при участии вестибулярной системы, которая анатомо-физиологически организована в четыре проекции – вестибулокорковую (сенсорную), вестибуломоторную, вестибуловегетативную и вестибулолимбическую – и проявляется вестибулосенсорными, вестибуломоторными и вестибуловегетативными реакциями [23].

### **История изучения головокружения и применяемых методов его оценки**

Традиционно вестибулосенсорные реакции оценивают по данным анамнеза. Во многих случаях описание головокружения дается пациенту нелегко, имеются трудности с подбором соответствующих терминов, характеризующих его состояние. Пациенты могут указывать на уплывание земли из-под ног, расплывчатость или дребезжание, съезжание предметов в глазах или в голове. При просьбе точно указать направление уплывания земли или предметов во время приступа пациенты в большом числе случаев сделать этого не могут. Многие пациенты жалуются на непереносимость транспорта или не могут следить за движущимися предметами, не могут читать, отмечают нарушения равновесия при спускании по лестнице, кратковременные потемнения в глазах, предобморочные состояния и отклонения в стороны. По данным литературы, только 4–5% пациентов с ВД могут четко охарактеризовать истинное головокружение, указать его направление, скорость и другие параметры [7, 8].

Длительное время для диагностики ВД использовалось большое количество разнообразных анкетных опросников. Применяемые диагностические шкалы основаны на комбинации удельного веса субъективной оценки различных симптомов и знаков и сравнивались с оценкой экзаменатора. Примерами такого широко используемого подхода являются опросники NOASK, Гиссенский опросник, вестибулярный опросник (Vestibular Rehabilitation Benefit Questionnaire), шкала Dizziness Handicap Inventory (DHI), опросник качества жизни SF-36 (Short Form-36) [1, 25, 28, 32]. Так, использование опросника NOASK в отоневрологии особенно эффективно при статистических исследованиях больших контингентов. Предложено два варианта интерпретации результатов. Первый, наиболее простой, – когда подсчитывают число больных, имеющих сходную жалобу. Другой – определение индекса выраженности отдельного симптома или группы симптомов, который характеризует количество признаков данной группы, приходящихся на одного пациента. Индекс выраженности определяют как отношение суммы симптомов этой группы к числу обследованных [28, 29].

Известно использование в оценке головокружения визуальной аналоговой шкалы [9]. Шкала представляет собой прямую горизонтальную линию длиной 100 мм, где левая начальная точка означает отсутствие нарушений координации при ходьбе, а конечная точка – очень сильную атаксию. Пациент самостоятельно отмечает на этой линии вертикальной чертой выраженность нарушения координации при ходьбе, испытываемого им в день обследования. За количественную оценку интенсивности головокружения и нарушения координации принимают длину отрезка (мм), указанную пациентом.

Широкое распространение в медицине получила экспериментальная вестибулярная стимуляция для определения состояния функции вестибулярной системы, уточнения уровня ее поражения [2–4, 12, 15–17, 19, 21, 24]. В практике клинической вестибулометрии используются вращательные и калорические способы стимуляции [6, 22, 27, 30]. Они составили базу, на которой основана вся современная практическая и теоретическая вестибулология, однако эти методы основаны опираются лишь на анализ вестибуломоторных и вестибуловегетативных реакций.

Для выявления сенсорных реакций и скрытых форм вестибуловегетативной неустойчивости используется методика исследования вестибулосенсорной чувствительности, в частности, определения иллюзии противовращения [17]. В военно-врачебной экспертизе известна оценка вестибулосенсорной чувствительности на основании словесных отчетов обследуемых об их ощущениях. Методика исследования заключается в следующем. Испытуемого с завязанными глазами (или в светонепроницаемых очках) вращают в кресле в течение 20 с со скоростью 180°/с. После остановки кресла со слов испытуемого отмечают по секундомеру продолжительность иллюзии противовращения и оценивают ее выраженность (слабая, умеренная и сильная). Результаты такой «иллюзографии» оценивают 4 степенями: 0 степень – вестибулярная иллюзия противовращения отсутствует; 1 степень – продолжительность вестибулярной иллюзии противовращения не превышает 15 с; 2 степень – продолжительность вестибулярной иллюзии противовращения составляет 15–30 с; 3 степень – вестибулярная иллюзия противовращения длится более 30 с.

В 90-е гг. XX века была предпринята попытка объективизации вестибулосенсорных реакций на основе длиннолатентных вестибулярных вызванных потенциалов (ВВП). Методика предусматривала предъявление пациенту вестибулярного стимула и записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с регистрацией ожидаемого сигнала в вестибулярной системе [33]. В качестве стимула использовали поворот кресла на угол около 3° за 400–500 мс и регистрировали ЭЭГ. Рассчитанное среднее ускорение было в диапазоне 1–25°/с<sup>2</sup>. Этот диапазон ускорений позволяет голове обрабатывать профиль движения кресла с большой точностью. Для длиннолатентных ВВП сигнал регистрировали в полосе частот 1–33 Гц при усилении 106, что было оптимальным условием получения полезного сигнала.

Применяли 16–20 вестибулярных стимуляций с интервалом в 10–15 с для получения ожидаемого ВВП, основываясь на ранее полученных данных о том, что при названных интервалах удастся избежать явлений габитуации и сенсбилизации при накоплении длиннолатентных ВП. Это является оптимальным для записи корковых ответов. В качестве диагностически значимых параметров выделили латентные времена основных экстремумов в диапазоне времени от первых 250 мс до 1 с от момента начала стимула. Нормативные параметры для ВВП (латентные времена пиков): P1 – 20–40 мс, N1 – 60–80 мс, P2 – 120–150 мс, порог чувствительности находится в пределах 4–15 см/с<sup>2</sup>, оптимальный диапазон стимула – 15–20 см/с<sup>2</sup>. Однако данный метод оценки вестибулосенсорных реакций не получил широкого распространения в клинической практике.

Последние исследования ВД посвящены использованию стимуляционных технологий. В частности, исследования, проведенные с использованием оптокинетической стимуляции, показали, что оптокинетические раздражения адресуются вестибулярным ядрам и участвуют в формировании следящей функции глаз [10, 11, 26]. Было показано, что слежение у здоровых людей проходит существенно лучше при наличии зрительной фоновой среды, чем без неё [31]. Однако данные способы диагностики ВД в объективной оценке интенсивности головокружения недостаточно информативны. Даже при тщательном обследовании пациентов в условиях стационара в 26–58% случаев причину его установить не удается. Частота ошибочных диагнозов достигает 20% [8].

### Технология вертигометрии

Метод количественной оценки головокружения (вертигометрия) осуществляют следующим образом. У наружных углов глаз исследуемого накладывают электроды для регистрации нистагма в горизонтальном отведении. Проводят калибровку движений глаз: по команде «вправо» или «влево» испытуемый переводит взгляд на метку, расположенную справа или слева от центра, что соответствует отведению глаз на 10° из расчета, что 1°=1 мм.

рис. 1: 360-градусный снимок пейзажа окрестности высокого разрешения.



Далее пациенту, находящемуся перед дисплеем компьютера, предлагают прокручивание панорамного изображения в горизонтальной плоскости, моделирующее вращательное головокружение. Главную роль в данной методике играет само изображение. Для создания у пациента ощущения действительности (присутствия) необходимо подгрузить в программу «WPaorama» изображения такого типа, как панорамное изображение местности с углом обзора по горизонтали 360° разрешения, приблизительно 4657x768 (рис. 1).

Изображение непрерывно перемещалось по экрану вправо либо влево. В программе «WPaorama» предусмотрено изменение скорости оборота изображения в режиме реального времени, а также быстрое изменение направления поворота без задержки. Изменение направления изображения осуществляется мгновенно, поэтому при быстром нарастании скорости прокручивания изображение начинает двигаться неравномерно, подобно тому, как дрожат предметы во время приступа. Скорость и направление прокручивания изображения и его интенсивность в полноэкранном режиме меняются самим пациентом на основе собственных ощущений головокружения во время пароксизма с использованием клавиш «+» и «-», «Alt» и регистрируются количественно в виде показателей скорости прокручивания изображения при видеостимуляции. Следует отметить, что при использовании проектора эффект присутствия усиливается, ощущение реальности достигается еще быстрее и в большей степени. Угловая скорость движения изображения регулируется врачом на основании ощущений пациента: начиная с минимальных значений и до скорости, при которой у пациента возникает дискомфорт.

Линейная скорость движения изображения  $v$  определялась по формуле:

$$v = \omega r,$$

где  $\omega$  — угловая скорость движения изображения в рад/с,  
 $r$  — расстояние от пациента до экрана.

Во время слежения за движущимся изображением на экране дисплея пациент фиксирует свои ощущения (субъективные вегетативные симптомы головокружения) по шкале ощущений, что оценивается от 1 до 10 баллов: 1 — легкий дискомфорт.

форт, 2 – умеренный дискомфорт, 3 – дурнота, 4 – легкое головокружение, 5 – потеря четкости изображения, 6 – слюнотечение, 7 – легкая тошнота, 8 – умеренная тошнота, жар, холодный пот, 9 – выраженная тошнота, головная боль, 10 – выраженные вестибуловегетативные симптомы, требующие остановки стимуляции.

### Области применения вертигометрии

Способ прошел апробацию в РНПЦ неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Обследованы 90 пациентов, из них 59 женщин и 31 мужчин в возрасте от 21 до 65 лет, средний возраст  $48,2 \pm 16,6$  лет, с жалобами на пароксизмы головокружения в анамнезе. Распределение нозологических форм ВД в группе наблюдения представлено в табл. 1.

На момент исследования при неврологическом осмотре спонтанный нистагм не выявлялся.

Далее проводили вестибулометрию с функциональными тестами, позволяющую выявить ВД различного происхождения [13, 14]. Использовали следующие функциональные тесты: гипервентиляция, проба Вальсальвы, синокаротидный тест, проба де Клейна, позиционный тест Дикса-Холлпайка, укладывание, ортостатический тест, калорический тест. Таким образом, пациенту под контролем электронистагмографии провоцируют приступ головокружения: при позиционно зависимом периферическом вестибулярном синдроме – тестом Дикса-Холлпайка, при вестибулярных пароксизмах, обусловленных синдромом позвоночной артерии, – пробой де Клейна, при отогенном головокружении – пробой Вальсальвы, при соматоформной вегетативной дисфункции – гипервентиляцией с регистрацией провокационного нистагма. Рассчитывается скорость медленной фазы (СМФ) провокационного нистагма во время приступа головокружения по общепринятой методике [22].

таблица 1: Распределение нозологических форм ВД в группе исследования, n=90.

Нозологическая форма	Число больных (%)
Болезнь Меньера	9 (10)
Вестибулярный нейронит	2 (2,2)
Синдром позвоночной артерии с ВД	23 (25,6)
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение	22 (24,4)
ВД при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС	12 (13,3)
Соматоформное вегетативное расстройство	20 (22,2)
Акустическая невринома	2 (2,2)

Проведенная вестибулометрия выявила следующие формы латентной ВД: позиционно зависимая ВД – 25 пациентов, вертеброгенная ВД при синдроме позвоночной артерии – 18 пациентов, головокружение при соматоформной вегетативной дисфункции – 10 пациентов. У 37 пациентов вестибулярная функция была не изменена.

При развитии приступа головокружения устанавливали направление вращательного головокружения и его интенсивность с помощью показателей регуляторов скорости и направления прокручивания панорамного изображения (вертигометрия), которые, по мнению пациента, соответствовали его собственным ощущениям кружения предметов во время пароксизма, и сравнивали количественные показатели видеостимуляции с показателями провокационного нистагма. По данным вертигометрии установлено, что для позиционно зависимого головокружения характерна достоверно высокая скорость зрительного головокружения, которая составляет от  $116,3$  до  $149,5$  °/с, тогда как скорость вертеброгенного головокружения составляет от  $31,9$  до  $65,1$  °/с (различие достоверно,  $p < 0,05$ ). Пациенты с психогенным головокружением не смогли четко сформулировать направление и интенсивность головокружения, но отметили плохую переносимость видеостимуляции.

Далее сравнивали скорость прокручивания изображения и показатели провокационного нистагма (СМФ) во время экспериментального приступа головокружения.

При сравнении скорости прокручивания изображения и СМФ провокационного нистагма во время экспериментального приступа головокружения установлено, что позиционно зависимое головокружение соответствовало предъявлению стимуляции со скоростью от  $116,3$  до  $149,5$  °/с, при этом отмечался провокационный нистагм с СМФ от  $101,6$  до  $130,2$  °/с; вертеброгенное головокружение соответствовало предъявлению стимуляции со скоростью от  $31,9$  до  $65,1$  °/с, при этом отмечался провокационный нистагм с СМФ от  $33,6$  до  $88,6$  °/с ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Проведенные клинические испытания показали, что интенсивность различных вариантов системного головокружения статистически достоверно различается. Вертигометрия позволяет количественно оценить интенсивность и направление зрительного головокружения, возникающего при различных вариантах ВД, а также дифференцировать варианты головокружения по скорости видеостимуляции и на основе соотношения количественных показателей интенсивности головокружения и показателей провокационного нистагма во время приступа, что повышает качество дифференциальной диагностики данной патологии и является важным для оценки эффективности проводимого лечения и решения диагностических, экспертных вопросов.

## Список литературы

1. Абабков В.А., Бабин С.М., Исурин Г.Л. и др. Применение Гиссенского опросника психосоматических жалоб в клинике пограничных нервно-психических и психосоматических расстройств: Метод. пособие. СПб., 1993.
2. Авиационная медицина: руководство (под ред. Н.М. Рудного). Л.: Медицина, 1984.
3. Бабиак В.И., Ланцов А.А., Базаров В.Г. Клиническая вестибулология. Руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1996.
4. Базаров В.Г. Клиническая вестибулометрия. Киев: Здоровья, 1988.
5. Бертон М.Дж. Головокружение: особенности диагностики и лечения. Леч. Врач 1999; 4: 58–60.
6. Благоевская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990.
7. Брандт Е., Дитерикс М., Штрумпф М. Головокружение. Пер. с англ. М.: Практика, 2009.
8. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. Пер. с англ. (под ред. В.А. Парфенова). М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010.
9. Калиновская И.Я., Плетнева Л.В. Периферическое головокружение. В сб.: Периферическая нервная система. Минск, 1990; 13: 190–195.
10. Корнилова Л.Н., Соловьева А.Д., Саранцева А.В., Темникова В.В. Компьютерные тесты для исследования глазодвигательных реакций у больных с жалобами на головокружение. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 5: 34–41.
11. Корнилова Л.Н., Темникова В.В., Наумов И.А., Соловьева А.Д. Терапия больных, страдающих головокружением и нарушением равновесия. Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; 11: 58–64.
12. Линенко С.В. Применение компьютерной электронистагмографии в оценке оптокинетических нистагменных реакций. Вестн. Оториноларингол. 2000; 3: 13–16.
13. Лихачев С.А., Марьенко И.П. Диагностическое и экспертное значение функциональных тестов при выявлении латентной вестибулярной дисфункции. Вестн. оториноларингол. 2008; 1: 24–27.
14. Лихачев С.А., Марьенко И.П. Вестибулярная дисфункция: новые дифференциально-диагностические критерии (Электронный ресурс). LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012: <http://www.lap-publishing.com/>
15. Методики исследований в целях врачебно-лётной экспертизы: Пособие для врачебно-лётных комиссий. М.: Воениздат, 1972.
16. Методы оценки профессиональной надежности водителей-профессионалов: инструкция по применению: утв. МЗ РБ 11.04.03 / МЗ РБ (составитель Аринчина Н.Г.). Минск: НИИ МЭИР, 2003.
17. Мильков А.А., Усачев В.И., Евтушенко В.В. СтатокINETическая устойчивость у летного состава гражданской авиации с начальными степенями нарушения слуха. Росс. Оториноларингол. 2005; 1: 142–143.
18. Мурашко Н.К. Дифференциальная диагностика головокружения. Здоровье Украины 2010; 1: 37–38.
19. Орлова Ю.Ю., Курпиров С.В. Анатомия и физиология слухового и вестибулярного анализаторов. Методы функционального исследования (Учеб. пособие). Чебоксары, 2006.
20. Парфенов В.А., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике. Неврол. журн. 2005; 1: 4–11.
21. Солдатов И.Б., Суцева Г.П., Храпко Н.С. Вестибулярная дисфункция. М.: Медицина, 1980.
22. Склют И.А., Цемахов С.Г. Нистагм. Минск: Вышэйшая школа, 1990.
23. Тринус К.Ф. Концепция вестибулярного анализатора. Неврол. нейропсихиатр. Психосоматика 2011; 2: 66–72.
24. Хиллов К.Л. Функция органа равновесия и болезнь передвижения. Л.: Медицина, 1969.
25. Alghwiri A.A., Marchetti G.F. Content comparison of self-report measures used in vestibular rehabilitation based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. Physical Ther. 2011; 91: 346–357.
26. Barmin V.A., Kreidich Yu.V., Kozlovskaya I.B. Influence of optokinetic stimulation and immersion on eye-head coordination in man. The Physiologist 1983; 26: 83–85.
27. Brandt T. Vertigo: its multisensory syndromes. London: Springer-Verlag, 1991.
27. Claussen C.F., Franz B. Contemporary & Practical Neurotology. Hannover: Solvay, 2006.
28. Claussen C.F., Bergmann J.M., Bertora G.O. Equilibrimetry & Tinnitologia Practica. Bad Kissingen: Alemania, 2009.
29. Clarke H. Andrew Laboratory testing of the vestibular system. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2010; 18: 425–430.
30. Guedry F.E., Henn V., Davenport K.S. et al. Andrew Laboratory testing of the vestibular system. Naval Aerospace Medical Research Laboratory. Pensacola, Florida, 1979.
31. Morris A.E., Lutman M.E., Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: Refinement and validation of a new self-report measure. Int. J. Audiol. 2009; 48: 24–37.
32. Trinus K.F., Alford B.R., Jerger J., Jenkins H.A. (eds.) Vestibular evoked potentials. Adv. Otolaryngol. Basel: Karger, 1997; 53: 155181.

## Vertigo: new technologies of quantification and their role in the differential diagnosis of vestibular dysfunction

S.A. Likhachev, I.P. Maryenko

*Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)*

**Key words:** vertigo, vestibulosensory responses, vestibular dysfunction, vertigometry.

A new technology, vertigometry, is developed to qualify the severity of vertigo. It is based on videostimulation of patient with panoramic images in horizontal and vertical planes, which is modeling systemic vertigo. With the use of this method, direction and severity of rotating vertigo were determined through different-velocity videostimulation with panoramic images in

patients with vestibular dysfunction. It was found that position-dependent peripheral vestibular syndrome is characterized by high velocity of visual vertigo, from 1116,3 to 149,5 °/s, while cervical-induced vertigo is characterized by velocity of 31,9 to 65,1 °/s ( $p < 0,05$ ). Patients with psychogenic vertigo could not present clearly the direction and intensity of their vertigo.

**Контактный адрес:** Марьенко Ирина Павловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии. 220114 Минск, Республика Беларусь, ул. Ф. Скорины, д. 24. Тел.: +375172671695, email: iramaryenko@gmail.com

Лихачев С.А. – зав. неврологическим отделом РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

# Экстрапирамидные расстройства у лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Н.В. Пизова

Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России

*Представлены клинический спектр и частота основных форм экстрапирамидных нарушений, развивающихся у пациентов после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта. Наиболее типичной причиной двигательных расстройств является поражение базальных ганглиев и таламуса. В обзоре анализируются основные подходы к терапии постинсультных экстрапирамидных расстройств, включая хирургическое лечение, а также рассматриваются вопросы долгосрочного прогноза постинсультных экстрапирамидных расстройств.*

**Ключевые слова:** инсульт, экстрапирамидные расстройства, сосудистый паркинсонизм, лечение, прогноз.

Экстрапирамидные расстройства могут развиваться как после ишемического, так и после геморрагического инсультов. В литературе описаны различные гиперкинетические и гипокинетические синдромы у лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [18].

В 1906 г. Ж. Дежерин и Г. Русси наблюдали трех пациентов с инсультом в области таламуса, у которых позднее возникли хореоатетоз и гемиатаксия. Позднее у больных с инсультом были описаны дистония [9, 11, 14, 25, 30, 33, 38], хорея с гемибаллизмом или без такового [5, 9, 12, 13, 19, 25, 29], тремор [16, 25, 33, 35], паркинсонизм [5, 9, 17], сегментарный или фокальный миоклонус [5, 18, 19, 25], атетоз, псевдоатетоз [25, 32] и астериксис [18, 19, 26]. Эти расстройства движений могут носить стационарный [11, 19, 22, 25] или прогрессирующий характер [11, 25].

Сосудистый паркинсонизм (СП), развивающийся вследствие цереброваскулярных заболеваний, по данным многочисленных исследований, выявляется примерно в 2–8% всех случаев паркинсонизма [3, 4, 21, 37]. В отечественной неврологии сложилась тенденция к гипердиагностике СП, связанная с нечеткостью клинических критериев и переоценкой диагностической значимости сосудистых факторов риска, часто встречающихся у пожилых пациентов. Причиной СП могут служить: 1) диффузное ишемическое поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга (болезнь Бинсвангера) или подкорковых ганглиев в результате атеросклеротической ангиопатии; 2) ишемические или геморрагические инсульты в области подкорковых ганглиев, черной субстанции; 3) васкулиты различного

генеза, амилоидная ангиопатия. СП в большинстве случаев сопровождается артериальной гипертензией, и некоторые авторы указывают на ее ведущую роль в развитии данной патологии [42]. При этом периоды прогрессирования могут чередоваться с периодами стабилизации. При ОНМК не всегда паркинсонизм развивается остро, возможно его развитие в течение недель или месяцев после инсульта [4].

Паркинсонизм, развивающийся после перенесенного инсульта, в основном является двусторонним и характеризуется вовлечением нижней части тела, отсутствием тремора, ранним развитием нарушений ходьбы и постуральных нарушений, низкой эффективностью дофаминергических средств и присутствием сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию [1, 2, 4, 15, 17, 20, 24, 31, 43]. У некоторых пациентов развивается гемипаркинсонизм [5, 27].

До настоящего времени частота развития экстрапирамидных расстройств после ОНМК остается неизвестной. Данные литературы чаще всего представляют собой описание единичных или небольших выборок пациентов и составлены ретроспективно. По результатам двух крупных исследований частота развития экстрапирамидных расстройств у лиц, перенесших ОНМК, варьирует от 1% [19] до 3,7% [5]. В более раннем исследовании среди 2500 пациентов после инсульта экстрапирамидные расстройства наблюдались у 29 больных (1%) и были представлены гемихореей-гемибаллизмом (n=11), гемидистонией (n=5), стереотипией (n=2), астериксисом (n=2), двусторонним тремором (n=1) и т.д. В более позднем исследовании среди 1500 пациентов, перенесших инсульт, у 56 (3,7%) выявлялись экстрапирамидные нарушения [5], при этом у 50 пациентов

таблица 1: Распределение нозологических форм ВД в группе исследования, n=90.

Показатель	Экстрапирамидные расстройства			
	хорея	дистония	тремор	паркинсонизм
Число пациентов	20	16	14	6
Возраст	74,5±8,1	47,9±20,9	62,8±14,4	62,3±17,8
Пол (муж/жен)	7/13	5/11	6/8	4/2
Время от развития инсульта до появления экстрапирамидных расстройств (дни)	4,3±3,6	15,7±19,9	18,7±12,8	117,5±77,3

(89,2%) имелся двигательный дефицит (табл. 1). Наиболее распространенными экстрапирамидными синдромами у лиц с ОНМК считаются гемихорея [5] и гемихорея-гемибаллизм [19], затем следует дистония [5, 19].

Время возникновения экстрапирамидных расстройств при ОНМК значительно варьирует: от одновременного развития с инсультом до нескольких лет после него, а также зависит от типа экстрапирамидного расстройства [5, 19, 22]. Показано, что хорея появляется в среднем через 4,3 дня после инсульта, в то время как паркинсонизм – гораздо позже (в среднем через 117,5 дней после инсульта), а дистония – от 1 дня до 5 лет [5].

Патологические движения после инсульта встречаются у мужчин и женщин в равной степени [5, 19, 25]. Средний возраст пациентов, у которых развиваются постинсультные экстрапирамидные нарушения, различен: по данным F. Alagon и соавт., в среднем он составил 63,3 года (диапазон 17–90) [5], по данным F. Ghika-Schmid и соавт. – 70 лет (диапазон 32–90) [19], а в исследовании J.S. Kim у 35 больных с инфарктом таламуса средний возраст был 57,5 (диапазон 28–74) [25]. Описаны случаи экстрапирамидных расстройств у детей с инсультами [34, 40]. В различных исследованиях отмечено, что возраст, в котором появляются экстрапирамидные расстройства после инсульта, варьирует в зависимости от их типа. Так, хорея поражает более пожилых людей, в то время как дистония – более молодых пациентов [5, 11].

При постинсультных экстрапирамидных расстройствах чаще всего в патологический процесс вовлечены базальные ганглии [7], но и другие области могут быть ответственными за расстройства движения [19, 22].

Поражение мелких сосудов с развитием мелких немых инфарктов является наиболее частым подтипом инсульта, при котором возникают экстрапирамидные расстройства [5, 19]. F. Alagon и соавт. показали, что пациенты с немыми очага-

ми в базальных ганглиях, таламусе и стволе головного мозга и экстрапирамидными расстройствами достоверно чаще имели кровоизлияния по сравнению с контролем [5]. Атеротромбоз сосудов крупного и среднего калибра и кардиальная эмболия также могут быть возможными причинами инсультов, ведущих к развитию экстрапирамидных расстройств [5, 25]. В исследовании случай-контроль среди 35 пациентов с дискинезией в 62,9% случаев был геморрагический инсульт в области таламуса [25], в то время как у 27 пациентов с гемибаллизмом имели место инфаркты головного мозга [39].

Что касается области поражения головного мозга и возникновения тех или иных гипер- или гипокинетических синдромов, то очаги в лентикулярных ядрах ведут к развитию дистонии [5, 9, 11, 22, 32, 38] и хорее ± гемибаллизма [12] (табл. 2). Очаги в заднем таламусе или повреждения денторуброталамического пути наиболее часто вызывают тремор [35]. Паркинсонизм после инсульта связан с поражением базальных ганглиев (в основном стриатум или чечевицеобразные ядра) [5, 22, 43].

У пациентов с экстрапирамидными нарушениями после инсульта, как правило, имеется и пирамидная двигательная дисфункция [5, 19, 25, 35]. Показано, что экстрапирамидные расстройства манифестируют обычно по мере уменьшения паретических расстройств [11, 25, 27]. Что касается чувствительности, то в литературе имеются противоречивые сведения. Одни авторы отмечают наличие выраженных чувствительных расстройств у пациентов с сосудистыми экстрапирамидными расстройствами [22, 25, 35], другие сообщают, что сенсорный дефицит встречается редко [11, 19]. Показано, что у пациентов с таламическими инсультами наблюдались значительно более серьезные чувствительные расстройства и атаксия по сравнению с контролем [25]. Авторы предположили, что потеря проприоцептивной чувствительности вносит вклад в развитие экстрапирамидных расстройств [25].

Постинсультные дискинезии представлены более стертой картиной. Они могут быть вариабельны, включать несколько компонентов и их трудно классифицировать [13, 19, 22, 25]. Хорея и гемибаллизм могут быть частью одного и того же заболевания, тогда используют термин гемихорея-гемибаллизм [18]. Атетоз, а иногда и дистония могут сочетаться с гемихореей-гемибаллизмом [18].

Дистония может затрагивать ипсилатерально лицо, руку и ногу (гемидистония), либо быть сегментарной или фокальной [5, 11, 18, 19, 25]. Фокальная дистония чаще развивается в руке (чаще всего), ноге, мышцах лица или языка [5, 25]. Дистония может сочетаться с дистоническим миоклонусом, дистоническим тремором или атетозом [18, 22, 30].

Тремор после инсульта носит чаще всего мультифокальный или сегментарный характер. Большинство исследований показали, что после перенесенного ОНМК развивается тремор действия, однако имеются сообщения о треморе

таблица 2: Экстрапирамидные синдромы и область поражения головного мозга.

Экстрапирамидный синдром	Область поражения
Гемихорея ± гемибаллизм	Хвостатое ядро и скорлупа Таламус и субталамическое ядро Задняя ножка внутренней капсулы Лучистый венец Лобная и теменная доли Наружная капсула Варолиев мост Височная доля
Дистония	Таламус Хвостатое ядро Бледный шар Теменно-затылочная область Внутренняя капсула Лобная доля Варолиев мост
Тремор	Хвостатое ядро Таламус Субталамическая область Лобная доля Теменная доля Мозжечок Ствол мозга
Астериксис	Таламус Лобно-теменная кора Базальные ганглии Мозжечок Ствол мозга
Миоклонус	Средний мозг Варолиев мост Таламус Базальные ганглии
Атетоз	Редкие сообщения, различная локализация
Псевдоатетоз	Теменная доля Таламус Ствол мозга

покоя, а также постуральном и кинетическом дрожании [5, 12, 25, 35]. Также встречается рубральный тремор (тремор Холмса) [35], хотя поражение красных ядер не всегда были выявлены.

Астериксис у лиц после инсульта, как правило, односторонний и затрагивает преимущественно верхние конечности [18, 19, 26, 27]. Описаны также случаи двустороннего астериксиса [26, 27].

Атетоз после инсульта встречается редко и зачастую является компонентом смешанных гиперкинезов, таких как дистония-атетоз или хореоатетоз [18, 25, 32]. Потеря проприоцептивной чувствительности может приводить к псевдоатетозу [25, 32].

Миоклонус является редким симптомом у больных с инсультом [18]. Сегментарный миоклонус может быть при инсульте в заднем мозговом бассейне с вовлечением среднего мозга, таламуса и варолиева моста [5, 18, 22]. Небный миоклонус описан при поражении варолиева моста и бульбарном инсульте [18]. F. Ghika-Schmid и соавт. наблюдали пациента с фокальным миоклонусом действия в области нижней челюсти и языка [19].

В литературе описаны преходящие дискинезии как проявление транзиторных ишемических атак (ТИА), связанных с односторонними или двусторонними стенозами каротидных артерий или ишемией в вертебрально-базилярном бассейне [6, 18, 19, 41].

Терапия гемибаллизма, гемихореи и атетоза включает в себя препараты из нескольких фармакологических групп. Типичные нейролептики, включая галоперидол, пимозид, перфеназин и флуфеназин, действуют как блокаторы дофаминовых рецепторов и являются препаратами первой линии для лечения гемибаллизма [13, 39]. Атипичные нейролептики оланзапина, кветиапин и сульпирид в меньшей степени способствуют развитию медикаментозного паркинсонизма и поздней дискинезии [8]. Клозапин успешно используется в резистентных случаях, но может вызвать агранулоцитоз [22, 39]. Тетрабенезин истощает уровень пресинаптического дофамина и блокирует постсинаптические рецепторы дофамина. Резерпин истощает пресинаптические резервы катехоламинов и серотонина. Оба являются эффективными в лечении гемибаллизма, но могут привести к глубокой депрессии, а также гипотонии и паркинсонизму [28]. Другие препараты, которые используются с некоторым успехом, включают клоназепам и вальпроат натрия [28]. Хирургическое вмешательство должно рассматриваться в лекарственно-устойчивых случаях, но оно не проводится при легких расстройствах и у лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией. Эффективными считаются стереотаксическая таламотомия и хроническая стимуляция таламуса (в обоих случаях целью вмешательства является вентральное промежуточное ядро) [10].

Варианты лечения дистонии могут основываться как на монотерапии, так и на комбинированном подходе. Инъекции ботулотоксина являются крупным прорывом в лечении дистонии [22]. Другие методы лечения включают бензодиазепины, баклофен, антихолинергические препараты и средства, истощающие запасы пресинаптического дофамина [11]. Клоназепам и диазепам применяют в лечении фокальной, сегментарной и генерализованной дистонии. Более высокие дозы могут вызывать сонливость. Из группы антихолинергических препаратов наиболее часто используется тригексифенидил, но он может вызывать спутанность сознания и запоры, особенно у пожилых людей [11, 22]. Применяется и тетрабенезин, однако данный препарат может привести к парадок-

сальным дистониям. Комбинация тригексифенидила с тетрабеназином может быть очень эффективной в более молодом возрасте [23].

Тремор сосудистого генеза плохо поддается лечению. Рубральный и небный тремор могут ответить на клоназепам и вальпроат натрия [36]. Дистонический тремор лечится аналогично дистонии. Утяжеление веса пораженной конечности (например, браслеты на запястье) может ослабить тремор [36]. Пропранолол является традиционно используемым препаратом у пациентов с тремором. В тяжелых случаях применяют нейрохирургическое лечение.

Наиболее часто для лечения миоклонуса используют ГАМК-ергические препараты, клоназепам и вальпроат натрия. Другие средства – леветирацетам, пирацетам, примидон и ацетазоламид. Лечение следует начинать с монотерапии, хотя, в конечном счете, используется комбинация нескольких препаратов. Клоназепам эффективен при всех видах миоклонуса. Побочные эффекты включают в себя седативный эффект, головокружение, поведенческие расстройства; препарат противопоказан людям с острой глаукомой и заболеваниями печени [36]. Вальпроат натрия эффективен при корковом и подкорковом миоклонусе. Побочные эффекты включают сонливость, увеличение веса, тремор, тошноту и облысение. Он противопоказан при печеночной недостаточности [36]. Пирацетам обладает меньшим седативным эффектом и может быть столь же эффективным, как леветирацетам [22]. Оба препарата следует применять с осторожностью при почечной недостаточности. Примидон и ацетазоламид можно использовать, но первый вызывает сонливость, спутанность сознания и падения, а второй требует контроля электролитов.

Пациенты с истинным СП редко реагируют на обычные дофаминергические средства [17]. Лечение направлено на коррекцию факторов риска и включает антитромбоцитарные средства, статины, борьбу с гипертонией и др.

Говоря о прогнозе, F. Ghika-Schmid и соавт. обнаружили, что среди 29 пациентов с экстрапирамидными расстройствами после инсульта в половине случаев был их спонтанный регресс, как правило, в течение 2 недель [19]. Только у трех пациентов (с дистонией или комбинированными экстрапирамидными симптомами) наблюдалась резистентность к лекарственным препаратам и были стойкие дискинезии в течение более 6 месяцев [19]. В исследовании F. Alagon и соавт. за период наблюдения не менее одного года у 10% пациентов с хореей наблюдали полный регресс симптомов и частичный регресс – у 75% [5]. Другие пациенты имели различные результаты: у 28% пациентов с тремором было полное разрешение (у 64% – частичное), у 31% с дистонией – полный регресс (у 62% – частичный), при паркинсонизме один из шести пациентов имел спонтанное выздоровление [5]. В другом исследовании среди 35 пациентов с инсультом в области таламуса дискинезии сохранились у 31 пациента, ухудшились у 3 боль-

таблица 3: Основные препараты, используемые у пациентов после ОНМК в зависимости от вида экстрапирамидного синдрома.

Экстрапирамидный синдром	Область поражения
Гемихорея ± гемибаллизм	Типичные нейролептики – галоперидол, пимозид, флуфеназин Атипичные антипсихотики – оланзапин, сульпиридин, клозапин Тетрабеназин, резерпин Клоназепам Вальпроевая кислота
Дистония	Ботулотоксин Клоназепам, диазепам Баклофен Тригексифенидил Тетрабеназин
Тремор	Клоназепам Вальпроевая кислота
Астериксис	Нет рекомендаций
Миоклонус	Препараты 1-й очереди выбора – клоназепам, вальпроевая кислота
Атетоз	Препараты 1-й очереди выбора – клоназепам, вальпроевая кислота
Псевдоатетоз	Нет рекомендаций

ных и постепенно уменьшились только у одного [25]. В исследовании J.S. Kim из шести пациентов с гемипаркинсонизмом после инфаркта в бассейне передней мозговой артерии у всех было спонтанное улучшение симптомов [27]. Астериксис, как правило, сохранялся только в течение нескольких дней [26]. Среди 33 пациентов, у которых развилась постинсультная гемидистония, ни у одного не было полного регресса симптомов (средняя продолжительность наблюдения – до 15,6 лет), несмотря на медикаментозное лечение [11]. В исследовании пациентов с сосудистым гемибаллизмом, получавших галоперидол ± диазепам (если эти лекарства не помогали, то через 3–4 недели назначался клозапин), у 56% пациентов регистрировалось полное восстановление в течение 15 дней, у 37% имелись остаточные хореические движения, а у 7% динамики не было в течение 30 месяцев [39].

По нашим данным, основанным на обращаемости в кабинет экстрапирамидных расстройств, СП выявлялся у 199 пациентов (17,1% среди больных с синдромом паркинсонизма, n=1146). Среди другой экстрапирамидной патологии (n=2937) дистония после инсульта встречалась у 13 пациентов (0,4%) и гемибаллизм – у 3 пациентов (0,1%).

Таким образом, у пациентов, перенесших ОНМК, остро или подостро могут развиваться как гиперкинетические, так и гипокинетические синдромы, большинство из которых вызваны поражением базальных ганглиев и таламуса.

## Список литературы

1. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2004; 2: 11–16.
2. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2004; 4: 13–18.
3. Маньковский Н.Б., Карабань И.Н. Влияние артериальной гипертензии на клинику, симптоматику и течение болезни Паркинсона. Здоров'я України. 2007; 24: 181.
4. Шток В.Н., Левин О.Г., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
5. Alarcon F., Zijlmans J.C., Duenas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1568–1574.
6. Baquis G.D., Pessin M.S., Scott R.M. Limb shaking. A carotid TIA. Stroke 1985; 16: 444–448.
7. Barr's The Human Nervous System: an Anatomical Viewpoint, 8th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins, 2005: 193–222.
8. Bashir K. Clozapine for the control of hemiballismus. Clin. Neuropharmacol. 1994; 17: 477–480.
9. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. Brain 1994; 117: 859–876.
10. Cardoso F. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. Neurosurgery 1995; 36: 501–507.
11. Chuang C., Fahn S., Frucht S.J. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2002; 72: 59–67.
12. Chung S.J., Im J.H., Lee M.C., Kim J.S. Hemichorea after stroke: clinical-radiological correlation. J. Neurol. 2004; 251: 725–729.
13. Dewey R.R., Jankovic J. Hemiballismus-hemichorea. Clinical and pharmacological findings in 21 patients. Arch. Neurol. 1989; 46: 862–867.
14. Fahn S. Concept and classification of dystonia. In: Advances in Neurology, Dystonia 2 (eds. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B.). New York: Raven Press, 1988: 58.
15. Fahn S., Jankovic J. (eds.) Principles and practice of movement disorders. Philadelphia, 2007: 290–291.
16. Ferbert A., Gerwig M. Tremor due to stroke. Mov. Disord. 2004; 8: 179–182.
17. Fitzgerald P.M., Jankovic J. Lower body Parkinsonism: evidence for a vascular aetiology. Mov. Disord. 1989; 4: 249–260.
18. Ghika J., Bogousslavsky J. Abnormal movements. In: Stroke Syndromes, 2nd edition (eds. Bogousslavsky J., Caplan L.). Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 162–181.
19. Ghika-Schmid F., Ghika J., Regli F., Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. J. Neurol. Sci. 1997; 146: 109–116.
20. Glass P.G., Lees A.J., Bacellar A. et al. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2012; 83: 1027–1029.
21. Gupta D., Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? Postgrad. Med. J. 2011; 87: 829–836.
22. Handley A., Medcalf P., Hellier K., Dutta D. Movement disorders after stroke. Age and Ageing 2009; 38: 260–266.
23. Jankovic J., Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics and other dyskinesias. Neurology 1988; 38: 391–394.
24. Kalra S., Grosset D.G., Benamer H.T. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. Mov. Disord. 2010; 25: 149–156.
25. Kim J.S. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. Clinical, radiological and pathophysiological findings. Brain 2001; 124: 299–309.
26. Kim J.S. Asterixis after unilateral stroke: lesion location of 30 patients. Neurology 2001; 56: 533–536.
27. Kim J.S. Involuntary movements after anterior cerebral artery territory infarction. Stroke 2001; 32: 258–261.
28. Klawans H.L., Moses H., Nausieda P.A. et al. Treatment and prognosis of hemiballismus. N. Engl. J. Med. 1976; 295: 1348–1350.
29. Krauss J.K., Pohle T., Borremans J.J. Hemichorea and hemiballismus associated with contralateral hemiparesis and ipsilateral basal ganglia lesions. Mov. Disord. 1999; 14: 497–501.
30. Krystkowiak P., Martinat P., Defebvre L. et al. Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: clinicoradiological correlations and pathophysiological mechanisms. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 703–708.
31. Kuzuhara S. Vascular parkinsonism. Nihon Rinsho 2011; 69: 335–338.
32. Lee M.S., Kim Y.D., Kim J.T., Lyoo C.H. Abrupt onset of transient pseudochoresioathetosis associated with proprioceptive sensory loss as a result of a thalamic infarction. Mov. Disord. 1998; 13: 184–186.
33. Lehericy S., Grand S., Pollak P. et al. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. Neurology 2001; 57: 1055–1066.
34. Micheli F., Cersósimo G., Palacios C. et al. Dystonia and tremor secondary to a pediatric thalamic stroke. Parkinsonism Relat. Disord. 1998; 4: 119–122.
35. Miwa H., Hatori K., Kondo T. et al. Thalamic tremor: case reports and implications of the tremor generating mechanism. Neurology. 1996; 46: 75–79.
36. Movement Disorders in Clinical Practice (Sawle G., ed.) Oxford: Isis Medical Media, 1999.
37. Munhoz R.P., Werneck L.C., Teive H.A. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. Clin. Neurol. Neurosurg. 2010; 112: 431–435.
38. Pettigrew L.C., Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and review of the literature. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1985; 48: 650–657.
39. Ristic A., Marinkovic J., Dragasevic N. et al. Long-term prognosis of vascular hemiballismus. Stroke 2002; 33: 2109–2111.
40. Tan H., Turanli G., Ay H., Saatçi I. Rubral tremor after thalamic infarction in childhood. Pediatr. Neurol. 2001; 25: 409–412.
41. Tatemichi T.K., Young W.L., Prohovnik I. et al. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. Stroke 1990; 21: 341–347.
42. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5: 75–86.
43. Winikates J., Jankovic J. Clinical correlates of vascular Parkinsonism. Arch. Neurol. 1999; 56: 98–99.

## Extrapyramidal movement disorders in patients after stroke

N.V. Pizova

*Yaroslavl State Medical Academy*

**Keywords:** stroke, extrapyramidal movement disorders, vascular parkinsonism, treatment, prognosis.

Presented are the clinical spectrum and the frequency of main forms of extrapyramidal movement disorders in patients after ischemic or hemorrhagic stroke. The major cause of movement disorders in these cases are lesions within the basal ganglia and

the thalamus. In the review, most important approaches to the therapy of post-stroke movement disorders, including surgery, are analyzed, and questions of long-term prognosis of post-stroke movement disorders are discussed.

**Контактный адрес:** Пизова Наталья Вячеславовна – докт. мед. наук, проф. кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославской государственной медицинской академии.

150030, Ярославль, Суздальское ш., д. 39. Тел./факс: +7 (4852) 44-96-54; e-mail: pizova@yandex.ru.

# Регенеративный потенциал головного мозга: популяционный состав и формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах

Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, Н.А. Малиновская, Я.В. Горина, О.Л. Лопатина, Е.А. Тепляшина, Е.А. Пожиленкова,  
А.С. Замай, А.В. Моргун, А.Б. Салмина

*Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России*

*Важным механизмом нейрональной пластичности является нейрогенез, который протекает в эмбриональном периоде, формируя мозг и его структуры, и в постнатальном периоде, обеспечивая процессы репарации и участвуя в механизмах консолидации памяти. Взрослый нейрогенез млекопитающих, в том числе и человека, ограничен двумя конкретными зонами головного мозга – латеральными стенками боковых желудочков (субвентрикулярная зона) и зернистым слоем зубчатой извилины гиппокампа (субгранулярная зона). В данных зонах образуются самообновляющиеся, мультипотентные клетки-предшественники – нервные стволовые клетки (НСК), способные дифференцироваться в основные типы клеток нервной системы. НСК могут оказывать, помимо истинно нейрогенных функций, также широкий спектр неспецифических ненейрогенных функций, направленных на поддержание гомеостаза мозга. Важное значение имеет микроокружение, формируемое в нейрогенных нишах. Оно обеспечивает поддержание популяции нервных стволовых клеток и регулирует дифференциацию по нейронным или глиальным линиям через межклеточные взаимодействия и микросредовые сигналы. Создаваемое сосудистое микроокружение в нейрогенной нише интегрируется сигнальными молекулами, выделяемыми из эндотелиальных клеток в сосудах мозга или при непосредственном контакте с этими клетками. Имеет значение и аккумуляция астроцитов в нейрогенных нишах, что вызывает активацию нейрогенеза. Нарушение нейрогенеза способствует формированию неврологического дефицита, наблюдаемого при нейродегенеративных заболеваниях. Направленная регуляция нейрогенеза может стать основой новых протоколов нейрорегенерации.*

**Ключевые слова:** нейрогенез во взрослом мозге, нейрогенные ниши, микроокружение, дисрегуляция нейрогенеза.

## Особенности нейрогенеза в постнатальном периоде

Сложный процесс морфогенеза обеспечивается функционированием стволовых клеток, которые способствуют поддержанию тканевого гомеостаза и восстановлению клеток во взрослом организме. На протяжении многих лет полагали, что мозг из-за его структуры, наличия связей, сложности и разнообразия типов нейронов является исключением, и его клетки не обновляются, а нервные стволовые клетки (НСК) присутствуют только во время эмбрионального развития [27]. Вместе с тем предположения о наличии делящихся клеток в ЦНС появились еще в начале XX века, а подтверждено это было в 60-х годах прошлого столетия Ж. Альтманом [3, 10].

Нейрогенез в мозге взрослых млекопитающих происходит в двух основных местах, называемых *нейрогенными нишами* [10]. Нейрогенная ниша является специализированной

микросредой, которая играет важную роль в поддержании и регулировании нейрогенеза [4, 60]. Нейрогенная ниша реагирует на активацию различных механизмов, а в ее построении вовлечены несколько клеточных компонентов, основные из которых – астроглия, незрелые и зрелые нейроны. Взрослый нейрогенез млекопитающих, в том числе и человека, ограничен двумя конкретными зонами головного мозга – латеральными стенками боковых желудочков (субвентрикулярная зона, СВЗ) и зернистым слоем зубчатой извилины гиппокампа (субгранулярная зона, СГЗ) [57]. В данных зонах образуются НСК [33].

Взрослый нейрогенез повторяет полный процесс развития нейронов в эмбриональной стадии [23]. Основные вехи развития нейронов являются высококонсервативными при эмбриональном, раннем постнатальном и взрослом нейрогенезе [29]. Характерным является значительно более медленный темп созревания нейронов у взрослых по сравнению с эмбриональным развитием [68, 103]. Физиологи-

ческое значение этого продолжительного развития остается неизвестным, но ускоренный темп созревания иногда приводит к аномальной интеграции новорожденных нейронов в гиппокампе взрослого мозга [23, 68]. Подтипы клеток-предшественников демонстрируют значительную пластичность при выборе клеточного пути [37]. Можно отметить также сходство критических периодов во взрослом нейрогенезе в СВЗ и СГЗ. Выживаемость нейронов имеет два критических периода: один на промежуточной (прогениторной и нейробластной) стадии [73, 83] и один на стадии интеграции незрелых нейронов [91]. Новорожденные нейроны обладают повышенной синаптической пластичностью, связанной с глутаматергической трансмиссией [29, 67, 80]. Такое увеличение пластичности может дать новым нейронам преимущества в конкуренции со зрелыми нейронами для селективного образования и стабилизации афферентных и эфферентных синаптических связей [91, 94].

### Нейрогенные ниши в головном мозге взрослых млекопитающих

Как уже было отмечено, во взрослом мозге имеются уникальные структуры – нейрогенные ниши, которые ограничивают активный нейрогенез в двух дискретных регионах [35, 76]. К основным клеточным компонентам нейрогенной ниши взрослого мозга относятся эндотелиальные клетки, астроциты, эпендимоциты, микроглия, зрелые нейроны и потомство взрослых нервных клеток-предшественников.

Весь процесс гиппокампального нейрогенеза физиологически локализован в зубчатой извилине. Кроме того, СГЗ обогащена различными нервными окончаниями и подвергается регулированию через различные нейротрансмиттеры. В противоположность этому СВЗ не находится в плотной нейронной сети и физически отделена от обонятельной луковицы, где происходит интеграция новых нейронов [103].

СГЗ представляет собой тонкий слой клеток, расположенных между двумя слоями гранулярных клеток и хилусом зубчатой извилины. Основная роль СГЗ заключается в создании новых клеток, способных функционально интегрироваться в гранулярный слой зубчатой извилины. Он в основном состоит из первичных возбуждающих нейронов, обеспечивающих функции памяти и обучения [82, 103]. Развитие гранулярных клеток из НСК происходит через несколько промежуточных стадий [26]. НСК сперва дают начало радиальным астроцитам (I тип клеток), которые в свою очередь порождают промежуточные нервные клетки-предшественники (клетки типа D или клетки-предшественники типа II) [28]; последние являются незрелыми клетками и дифференцируются в нейробласты (III тип клеток). Нейробласты могут быть разделены на клетки типа D1 (незрелые) и D2 (более дифференцированные) [26, 103], постепенно приобретающие электрофизиологические

характеристики гранулярных нейронов. В течение нескольких дней новые нейроны распространяют дендриты к молекулярному слою и выпускают аксоны к полю САЗ [104]. Новые нейроны следуют стереотипным процессам синаптической интеграции в существующие цепи [29]. По сравнению со зрелыми гранулярными клетками новорожденные нейроны проявляют гипервозбудимость и повышенную синаптическую пластичность на определенных этапах своего развития [29, 80]. После длительной фазы созревания новообразуемые нейроны приобретают основные электрофизиологические свойства, сходные с таковыми у зрелых нейронов, хотя некоторые различия сохраняются [63].

Нейрогенез в СГЗ происходит параллельно с ангиогенезом [69]. Эндотелиальные клетки выступают в роли матрицы для НСК, обеспечивая сигналы и вызывая выход растворимых факторов, способствующих ангиогенезу и нейрогенезу [76].

Молекулярный механизм, лежащий в основе нейрогенеза в зубчатой извилине, до конца не изучен. Очевидно, что транскрипционный каскад событий управляет спецификацией нейрональной идентичности в зубчатой извилине [42, 88, 100], но детали характера экспрессии и функции каждого фактора транскрипции остаются неизвестными.

СВЗ расположена на боковой стороне двух латеральных желудочков. Формирование данной ниши начинается от нейровентрикулярного эпителия эмбриональной зоны желудочка, где происходит пролиферация радиальной глии во время развития. Как и СГЗ, СВЗ характеризуется гетерогенной популяцией стволовых и прогениторных клеток [10]. В СВЗ присутствуют нервные стволовые клетки (I), находящиеся в состоянии покоя. НСК (клетки типа В1 и В2) являются медленно делящимися клетками-предшественниками, обладающими потенциалом к самообновлению и функциям, характерным для астроцитов [19, 48]. Они дают начало активно размножающимся клеткам (II), представляющим промежуточные клетки-предшественники в транзитной стадии терминальной дифференцировки (клетки С типа, или транзитные амплифицирующиеся клетки) [18]. Клетки типа С дифференцируются в нейробласты (III) (клетки незрелого типа, клетки типа А) [48], которые мигрируют по ростральному миграционному тракту к обонятельной луковице, где они становятся зрелыми гранулярными клетками [5, 53].

СВЗ можно анатомически разделить на три основных структурных домена. Домен I (стенка желудочка) содержит эпендимоциты [10], которые представляют однослойный эпителий, выстилающий стенки бокового желудочка. В последнее время было показано, что НСК (клетки В1 типа) содержат первичную ресничку, которая действует в качестве сенсора для различных сигналов [31, 62, 84]. Поскольку первичная ресничка НСК выступает в просвет бокового желудочка, вполне вероятно, что цереброспинальная жидкость может также содержать важные сигналы для управ-

ления клеточной судьбой. Так как сосудистое сплетение бокового желудочка является основным источником цереброспинальной жидкости [39], эпителиальные клетки сосудистого сплетения могут также рассматриваться как клеточный компонент субвентрикулярной ниши. Домен II (ниже стенки желудочка) содержит тела клеток типа А, В, С, нейрональные окончания и другие вспомогательные клетки. В домене III находятся клетки типа В, которые образуют окончания, контактирующие с кровеносными сосудами [27]. Из-за анатомического расположения СВЗ стволовые клетки в ней расположены внутри мозга. С одной стороны, они находятся в непосредственном контакте с цереброспинальной жидкостью, а с другой стороны, они плотно соединены с кровеносными сосудами, формирующими своеобразный «перивентрикулярный» гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Таким образом, НСК СВЗ находятся в непосредственном контакте с двумя различными средами [62, 78]. Считается, что перивентрикулярный ГЭБ обладает высокой проницаемостью, облегчая доставку молекул, регулирующих самообновление и дифференцировку клеток типа В и С. Помимо контакта с кровеносными сосудами, СВЗ также очень близко находится к важнейшим областям переднего мозга (базальные ганглии, стриатум), которые содержат ГАМКергические нейроны, способные модулировать взаимосвязи между корковыми и подкорковыми зонами [45]. НСК в СВЗ отделены от хвостатого ядра и полосатого тела только слоем миелина и находятся в тесном контакте с окружающей глией и кровеносными сосудами [4, 18]. Это особое положение СВЗ делает НСК восприимчивыми к действию нейромедиаторов, таких как ГАМК [73], глутамат [73], АТФ [2] и ацетилхолин [102]. Весьма вероятно, что НСК СВЗ могут напрямую зависеть от активности нейронных сетей [93]. Так, например, снижение пролиферации НСК, наблюдаемое при болезни Паркинсона, связывают с потерей дофаминергической иннервации СВЗ [16].

Сосудистая сеть является также компонентом нейрогенной ниши, нервные стволовые клетки и транзиторные амплифицирующиеся клетки находятся в непосредственном контакте с кровеносными сосудами [69, 92]. Эндотелиальные клетки секретируют факторы роста, которые оказывают влияние на клеточную судьбу НСК [75, 81]. Астроциты – наиболее распространенный тип клеток во взрослом мозге млекопитающих – обеспечивают структурную, метаболическую и трофическую поддержку нейронов и модулируют синаптическую передачу. Астроциты могут также поддерживать пролиферацию НСК и транзиторных амплифицирующихся клеток в СВЗ и дифференцировку в нейробласты *in vitro* [51].

Некоторые нейробиологи придерживаются того мнения, что в ЦНС взрослых млекопитающих новые нейроны образуются не только в СВЗ и СГЗ. Присутствие маркеров, включающих метку в ДНК делящихся прогениторных клеток, фенотипически сходных с дифференцирующимися в

нейральном направлении клетками герминативных зон, продемонстрировано в коре мозга, миндалине, стриатуме, черной субстанции. Интенсивность нейрогенеза в этих структурах значительно ниже, чем в СВЗ, обонятельной луковице и гиппокампе. Тем не менее, например, в черной субстанции мыши количество вновь образующихся нейронов достаточно для полного обновления их популяции в течение жизни животного [25]. Полагают, что нейрогенез в этих зонах активируется при патологических состояниях.

### **Формирование регуляторного микроокружения в нейрогенных нишах головного мозга**

Микроокружение, формируемое в нейрогенных нишах, обеспечивает поддержание популяции НСК и регулирует «принятие решения» этими клетками дифференцироваться по нейронным или глиальным линиям через межклеточные взаимодействия и средовые сигналы [15, 30]. Паракринная регуляция клеточных функций поддерживает множество процессов в нейрогенной нише головного мозга [74]. Нейрогенная ниша почти полностью оплетена кровеносными сосудами, и клетки в сосудах вступают в контакт с нишей [17]. Сосудистое микроокружение в нейрогенной нише интегрируется сигнальными молекулами, выделяемыми из эндотелиальных клеток в сосудах мозга или при непосредственном контакте с этими клетками [30, 92]. Взаимосвязь между НСК и сосудами головного мозга играет важную роль в раннем развитии нервной системы и сохраняется на протяжении всей жизни млекопитающих. Факторы, секретируемые эндотелиальными клетками, регулируют не только пролиферацию и выживание/самообновление, но и дифференцировку и миграцию НСК внутри ниши. Многие исследователи определили влияние паракринных эффикторов сосудов головного мозга на НСК в нише, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [81], эпидермального фактора роста (EGF) [20], основного фактора роста фибробластов (bFGF) [43], мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [12, 81] и пигментного эпителиального фактора (PEDF) [75].

Факторы, секретируемые эндотелием, способствуют развитию нейронов [72], в то время как нейральные клетки-предшественники влияют на свойства ГЭБ в развивающемся мозге [97]. Бесконтактные сокультуры эндотелиальных клеток с эмбриональными корковыми НСК показали двунаправленные эффекты – увеличение самообновления стволовых клеток и нейрогенеза с одновременным подавлением их дифференцировки и стимуляцией образования ГЭБ [97]. Считается, что интактные эндотелиальные секретируемые факторы поддерживают стволовые/прогениторные клетки мозга в незрелом состоянии, но поврежденные эндотелиальные клетки способствуют миграции нейронов и дифференцировке [72]. Создание кластеров нервных клеток-предшественников, которые обеспечивают надлежащий уровень регуляторных молекул и метаболитов [98]

в рамках локальной нейрогенной микросреды, может быть важным не только для репаративного нейрогенеза, но и для физиологических событий, которые зависят от нейрогенеза (например, консолидации памяти).

Аккумуляция астроцитов в нейрогенных нишах стимулирует активацию нейрогенеза [101]. Описано влияние цитокин-активированных астроцитов на нейрогенез и синаптогенез [14]. Формирование единой астроглиальной сети, в которой клетки сопряжены друг с другом посредством коннексиновых каналов, является основой для формирования локального микроокружения, максимально способствующего пролиферации кластеров клеток в нейрогенных нишах [1]. С одной стороны, нейрогенный потенциал клеток астроглиальной природы обеспечивает реализацию программы нейрогенеза в эмбриональном и взрослом периодах онтогенеза, формирование микроокружения в нейрогенных нишах и миграционных путей для вновь образованных клеток [65]. С другой стороны, астроцитам наряду с клетками микроглии принадлежит важная роль в локальной продукции глиотрансмиттеров (серин, глутамат, АТФ) и цитокинов (интерлейкины, факторы роста) [11].

Один из трансммиттеров – D-серин – стимулирует гиппокампальный нейрогенез [89] и регулирует пролиферативную активность НСК [34]. Нарушение продукции серина вследствие генетического дефекта 3-фосфоглицератдегидрогеназы, которая экспрессируется в астроцитах и служит для синтеза L-серина, транспортируемого далее в нейроны [24], приводит к нарушению нейрогенеза [40].

АТФ, выполняющий функцию нейро- и глиотрансмиттера, взаимодействует с пуринергическими рецепторами, экспрессируемыми клетками в нейрогенных нишах. Дополнительным источником АТФ являются сами стволовые клетки [22]. Показано, в частности, что активация P2Y1 и P2Y2 рецепторов дополнительно усиливает пролиферацию клеток-предшественников, стимулированную факторами роста [102]. В целом АТФ является митогенным сигналом для клеток-участников процесса нейрогенеза [52], но, как правило, речь идет о сочетанном влиянии АТФ и полипептидных факторов роста, необходимом и достаточном для достижения митогенного эффекта. С учетом того, что количество внеклеточного АТФ значительно возрастает при повреждении клеток (ишемия, гипоксия, нейровоспаление), эффекты этого трансммиттера в отношении клеток нейрогенных ниш могут приобретать особое значение в реализации репаративного потенциала головного мозга.

Астроциты регулируют биодоступность глутамата, который высвобождается во внеклеточное пространство нейронами и захватывается клетками астроглиальной природы. Глутамат влияет на пролиферативный и дифференцировочный потенциал клеток головного мозга [79], проявляя преимущественно стимулирующее действие в отношении

нейрогенеза, причем этот эффект проявляется не только в отношении процессов в зрелом мозге, но и в отношении эмбрионального нейрогенеза [90].

Таким образом, формирование микроокружения, необходимого для реализации сложных событий при нейрогенезе, обеспечивается всеми клетками, входящими в структуру нейрогенных ниш, причем клеткам эндотелия прилегающих сосудов и астроцитам принадлежит в этом контексте особая роль [30, 56].

### **Значение нейрогенеза во взрослом мозге: нейрогенные и ненейрогенные функции**

Гиппокампальный нейрогенез необходим для формирования и поддержания памяти, особенно в ранний период [36, 86]. Увеличение гиппокампального нейрогенеза сопровождается улучшением выполнения когнитивных тестов [77]. Нейрогенез в гиппокампе является ключевым фактором в постепенном угасании феномена долгосрочной потенциации [44]. Было показано, что снижение нейрогенеза сопровождается длительным гиппокамп-зависимым периодом ассоциативной памяти страха. Предполагают, что этот механизм играет роль в стирании невостребованных старых воспоминаний, чтобы сохранить способность к обучению [99].

Функциональная роль НСК, находящихся в СВЗ, остается до сих пор спорной. Как было уже отмечено, вновь образованные в СВЗ клетки мигрируют по роstralному миграционному тракту в ольфакторные луковицы, где они интегрируются как интернейроны в гранулярный и клубочковый слои клеток. Процесс является важным для поддержания и реорганизации ольфакторной системы [36]. Интеграция новых нейронов в ольфакторных луковицах и зубчатой извилине неодинакова. Так, в ольфакторных луковицах нейрогенез способствует поддержанию и реорганизации всей системы, в то время как в зубчатой извилине новые нейроны интегрируются для модуляции существующих нейронных сетей [36]. Нейрогенез в СВЗ во взрослом мозге не играет роли в сохранении памяти о различии запахов и врожденном обонятельном предпочтении [36], но при этом участвует в консолидации долговечных обонятельных следов [46]. Увеличение выживаемости новорожденных гранулярных клеток приводит к лучшему различению родственных пахучих веществ [64]. Недавние исследования продемонстрировали, что для более сложных и тонких различий в запахах необходима модуляция выживаемости новорожденных нейронов [57]. В последние несколько лет были обнаружены ненейрогенные функции НСК в головном мозге. Было показано, что нейробласты, выделенные из нейрогенных ниш, проявляют фагоцитарную активность в отношении апоптотических нейрональных предшественников. Эта активность является критически важной в поддержании нейрогенеза в головном мозге [55].

Апоптотические новорожденные клетки подвергаются элиминации путем фагоцитоза клетками микроглии, присутствующих в СГЗ. Микроглия играет важную роль в поддержании гомеостаза ниш [83]. Также было показано, что НСК модулируют активацию микроглии, пролиферацию и фагоцитоз через секрецию VEGF [66]. Недавно была описана еще одна «гомеостатическая» функция НСК: гипоталамический нейрогенез у взрослых мышей играет важную роль в контроле энергетического баланса и регулировании веса [49].

Новорожденные нейробласты, находящиеся в СГЗ, динамически регулируют стресс-реактивность как на эндокринном, так и на поведенческом уровнях посредством регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [87]. Эти данные в целом подтверждают концепцию, что НСК, помимо собственно нейрогенеза, имеют широкий спектр неспецифических ненейрогенных функций, направленных на поддержание гомеостаза мозга [58].

### Дизрегуляция нейрогенеза при нейродегенерации

Универсальным фактором нейродегенерации является повреждение процессов нейрогенеза. Оно характерно для нарушений развития головного мозга и играет важную роль в инициации и прогрессировании нейродегенеративного процесса [59]. Хроническая нейродегенерация имеет различные последствия для стволовых клеток, пролиферации, миграции, выживания и функциональной интеграции.

Исследования, проведенные на различных моделях болезней животных, убедительно показали, что СВЗ и СГЗ могут реагировать на повреждения взрослого мозга, производя новые клетки-предшественники с их последующей миграцией к зоне повреждения. При эпилепсии, рассеянном склерозе и инсультах повышение регуляции продукции клеток-предшественников, уровня цитокинов и миграционных белков в СВЗ приводит к увеличению числа нейронов «взрослого» происхождения. В противоположность этому при болезнях Альцгеймера и Паркинсона снижается число пролиферирующих клеток СВЗ [50].

Нейрогенез усиливается после некоторых острых патологических состояний, в том числе после инсульта, эпилептических приступов или острой травмы [70]. Нейродегенеративные заболевания представляют собой хронический и медленно прогрессирующий процесс. Нейроны при нейродегенеративных заболеваниях страдают на уровне синаптической передачи, синаптических контактов, аксонов и дендритов. Кроме того, количество функциональных нейронов в нейрогенных регионах сокращается и нейрогенез повреждается. Известно, что области мозга различаются по своей устойчивости к старению. Некоторые регионы очень чувствительны к возрастным и нейродегенеративным изменениям, к ним относятся зубчатая извилина гиппокампа, субкулум [85] и ольфакторные луковицы [8].

Многочисленные исследования показали, что скорость нейрогенеза в СВЗ и СГЗ снижается с возрастом; это в некоторой степени позволяет объяснить ухудшение памяти и когнитивные расстройства в пожилом возрасте [41]. Исследование нейрогенеза в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера показало повышенную экспрессию маркеров незрелых нейронов [38], но эти наблюдения были оспорены в последнее время [6]. Другие результаты свидетельствуют о том, что с возрастом при болезни Альцгеймера имеет место значительное снижение степени пролиферации прогениторных клеток и их количества [9].

Сложность понимания нейрогенеза при болезни Альцгеймера заключается в том, что необходимо учитывать многие переменные, которые влияют на этот процесс. Большинство исследований, в которых рассматривается нейрогенез в гиппокампе или СВЗ у трансгенных мышей, экспрессирующих мутации в гене APP, показывают нарушение пролиферации клеток-предшественников и/или нарушение нейрональной дифференцировки. Так, у этих животных было замечено снижение количества новых

таблица 1: Особенности нейрогенеза при острой и хронической нейродегенерации.

Вид нейродегенерации	Нарушение механизмов нейрогенеза
Перинатальная гипоксия/ишемия (острая нейродегенерация развивающегося мозга)	Повышение регуляции продукции клеток-предшественников, уровня цитокинов и миграционных белков в СВЗ приводит к увеличению числа нейронов «взрослого» происхождения, т.е. к стимуляции нейрогенеза
Ишемия головного мозга (острая нейродегенерация молодого и зрелого мозга)	
Болезнь Паркинсона (хроническая нейродегенерация зрелого мозга)	Снижение нейрогенеза в СВЗ. После разрушения нигростриатного пути некоторые предшественники из СВЗ начинают экспрессировать тирозингидроксилазу и нейрональные маркеры (нейрогенез дофаминергических нейронов в СВЗ), нейрогенез дофаминергических нейронов также может происходить в черном веществе
Болезнь Альцгеймера (хроническая нейродегенерация зрелого мозга)	На начальных этапах дегенерации – стимуляция нейрогенеза, увеличение количества клеток-предшественников и их пролиферативной активности; на поздних этапах дегенерации – подавление нейрогенеза
Аутизм (хроническая нейродегенерация развивающегося мозга)	Дизрегуляция нейрогенеза (интенсификация пролиферации на фоне нарушенной миграции клеток), приводящая к нарушению цитоархитектоники мозга

клеток и числа выживших клеток в СГЗ. Эти нарушения были очевидны в возрасте одного года после начала образования амилоидных бляшек, но не в более раннем двухмесячном возрасте [21, 47].

Исследование новых нейробластов показало их снижение в субгранулярном слое одновременно с увеличением их числа в гранулярном слое, что подчеркивает необходимость конкретного анализа для специфичных регионов мозга при оценке числа новообразованных клеток в гиппокампальном микроокружении, а также необходимость использования специфических маркеров клеточных линий для тщательного анализа нейрогенеза. Инъекция  $\beta$ -амилоида в боковой желудочек уменьшает пролиферацию клеток в СВЗ в течение следующих 5 дней [32]. Показано, что олигомерные патологические формы  $\beta$ -амилоида повышают нейрональную дифференцировку эмбриональных и постнатальных клеток *in vitro* [54]. S. Mirochnic и соавт. (2009) обнаружили увеличение пролиферации клеток в гиппокампе трансгенных «альцгеймеровских» мышей, но в конечном итоге – сокращение

числа новых дифференцированных нейронов [61]. Глубокие изменения процессов взрослого нейрогенеза у трансгенных животных с моделью болезни Альцгеймера показаны и другими авторами [13, 21, 32, 47, 54, 61, 71, 95, 96].

Дизрегуляция нейрогенеза способствует формированию неврологического дефицита, наблюдаемого при нейродегенеративных заболеваниях. Особенности нейрогенеза при различных формах острой и хронической нейродегенерации представлены в табл. 1.

Анализ нейрогенеза в зрелом мозге представляет возможность проанализировать биологию нервных стволовых клеток в патологической среде, а направленная регуляция нейрогенеза может стать основой новых протоколов нейрорегенерации.

**Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).**

## Список литературы

1. Салмина А.Б., Малиновская Н.А., Кувачева Н.В. и др. Коннексиновые и паннексиновые транспортные системы в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга. *Нейрохимия* 2014; 31: 122–133.
2. Abbracchio M. P., Burnstock G., Verkhratsky A., Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 19–29.
3. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965; 124: 319–335.
4. Alvarez-Buylla A., Lim D.A. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron* 2004; 41: 683–686.
5. Belluzzi O., Benedusi M., Ackman J., Loturco J.J. Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. *J. Neurosci.* 2003; 23: 10411–10418.
6. Boekhoorn K., Joels M., Lucassen P. J. Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24: 1–14.
7. Bossers K., Wirz K. T., Meerhoff G. F. et al. Concerted changes in transcripts in the prefrontal cortex precede neuropathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2010; 133: 3699–3723.
8. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197–211.
9. Brinton R.D., Wang J.M. Therapeutic potential of neurogenesis for prevention and recovery from Alzheimer's disease: allopregnanolone as a proof of concept neurogenic agent. *Curr. Alzheimer Res.* 2006; 3: 185–190.
10. Butti E., Cusimano M., Bacigaluppi M., Martino G. Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 1–11.
11. Carson M.J., Thrash J.C., Walter B. The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin. Neurosci. Res.* 2006; 6: 237–245.
12. Cheng A., Wang S., Cai J., Rao M.S. et al. Nitric oxide acts in a positive feedback loop with BDNF to regulate neural progenitor cell proliferation and differentiation in the mammalian brain. *Dev. Biol.* 2003; 258: 319–333.
13. Choi S.H., Veeraraghavalu K., Lazarov O. et al. Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation. *Neuron* 2008; 59: 568–580.
14. Chugh D., Nilsson P., Afjei S.A. et al. Brain inflammation induces post-synaptic changes during early synapse formation in adult-born hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* 2013; 250: 176–88.
15. Conover J.C., Notti R.Q. The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res.* 2008; 331: 211–224.
16. Curtis M.A., Eriksson P.S., Faull R.L. Progenitor cells and adult neurogenesis in neurodegenerative diseases and injuries of the basal ganglia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 528–532.
17. da Silva P.G., Benton J.L., Beltz B.S., Allodi S. Adult neurogenesis: ultrastructure of a neurogenic niche and neurovascular relationships. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39267.
18. Doetsch F., Caille I., Lim D.A., Garcia-Verdugo J.M. et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703–716.
19. Doetsch F., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.* 1997; 17: 5046–5061.
20. Doetsch F., Petreanu L., Caille I. et al. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron* 2002; 36: 1021–1034.

21. Donovan M.H., Yazdani U., Norris R.D. *et al.* Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 70–83.
22. Doze V.A., Perez D.M. G-protein-coupled receptors in adult neurogenesis. *Pharmacol Rev.* 2012; 64: 645–675.
23. Duan X., Kang E., Liu C.Y. *et al.* Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2008; 18: 108–115.
24. Ehmsen J.T., Ma T.M., Sason H. *et al.* D-serine in glia and neurons derives from 3-phosphoglycerate dehydrogenase. *J. Neurosci.* 2013; 33: 12464–12469.
25. Ernst A., Alkass K., Bernard S. *et al.* Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014; 156: 1072–1083.
26. Filippov V., Kronenberg G., Pivneva T. *et al.* Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 23: 373–382.
27. Fuentealba L. C., Obernier K., Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells bridge their niche. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 698–708.
28. Fukuda S., Kato F., Tozuka Y. Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23: 9357–9366.
29. Ge S., Sailor K.A., Ming G.L. *et al.* Synaptic integration and plasticity of new neurons in the adult hippocampus. *J. Physiol.* 2008; 586: 3759–3765.
30. Goldberg J.S., Hirschi K.K. Diverse roles of the vasculature within the neural stem cell niche. *Regen Med.* 2009; 4: 879–897.
31. Han Y.G., Spassky N., Romaguera-Ros M. *et al.* Hedgehog signaling and primary cilia are required for the formation of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 277–284.
32. Haughey N.J., Liu D., Nath A. *et al.* Disruption of neurogenesis in the subventricular zone of adult mice, and in human cortical neuronal precursor cells in culture, by amyloid beta-peptide: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuromol. Med.* 2002; 1: 125–135.
33. Horner P.J., Palmer T.D. New roles for astrocytes: the nightlife of an 'astrocyte'. *La vida local! Trends Neurosci.* 2003; 26: 597–603.
34. Huang X., Kong H., Tang M. *et al.* D-Serine regulates proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells from postnatal mouse forebrain. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18: 4–13.
35. Ihrie, R. A., Alvarez-Buylla A. Lake-front property: A unique germinal niche by the lateral ventricles of the adult brain. *Neuron* 2011; 70: 674–686.
36. Imayoshi I., Sakamoto M., Ohtsuka T. *et al.* Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 1153–1161.
37. Jablonska B., Aguirre A., Raymond M. *et al.* Chordin-induced lineage plasticity of adult SVZ neuroblasts after demyelination. *Nat. Neurosci.* 2010; 13: 541–550.
38. Jin K., Galvan V., Xie L. *et al.* Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP<sup>Sw,Ind</sup>) mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 13363–13367.
39. Johanson C.E., Duncan J.A., Klinge P.M. *et al.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008; 5: 10.
40. Kawakami Y., Yoshida K., Yang J.H. *et al.* Impaired neurogenesis in embryonic spinal cord of Phgdh knockout mice, a serine deficiency disorder model. *Neurosci. Res.* 2009; 63: 184–193.
41. Kempermann G., Gast D., Gage F.H. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 135–143.
42. Kempermann G., Jessberger S., Steiner B. *et al.* Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 447–452.
43. Kilpatrick T.J., Bartlett P.F. Cloned multipotential precursors from the mouse cerebrum require FGF-2, whereas glial restricted precursors are stimulated with either FGF-2 or EGF. *J. Neurosci.* 1995; 15 (5 Pt 1): 3653–3661.
44. Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N. *et al.* Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009; 139: 814–827.
45. Koos T., Tepper J.M. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 467–472.
46. Lazarini F., Mouthon M.A., Gheusi G. *et al.* Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS ONE* 2009; 4: e7017.
47. Lazarov O., Marr R.A. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Exp. Neurol.* 2010; 223: 267–281.
48. Lee C., Hu J., Ralls S. *et al.* The molecular profiles of neural stem cell niche in the adult subventricular zone. *PLoS One* 2012; 7: e50501.
49. Lee D.A., Bedont J.L., Pak T. *et al.* Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 700–702.
50. Li B., Yamamori H., Tatebayashi Y. *et al.* Failure of neuronal maturation in Alzheimer disease dentate gyrus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67: 78–84.
51. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7526–7531.
52. Lin J.H., Takano T., Arcuino G. *et al.* Purinergic signaling regulates neural progenitor cell expansion and neurogenesis. *Dev. Biol.* 2007; 302: 356–366.
53. Lois C., Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264: 1145–1148.
54. López-Toledano M.A., Shelanski M.L. Neurogenic effect of beta-amyloid peptide in the development of neural stem cells. *J. Neurosci.* 2004; 24: 5439–5444.
55. Lu Z., Elliott M. R., Chen Y. *et al.* Phagocytic activity of neuronal progenitors regulates adult neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13: 1076–1083.
56. Ma D.K., Ming G.L., Song H. Glial influences on neural stem cell development: cellular niches for adult neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005; 15: 514–520.
57. Mandairon N., Sacquet J., Garcia S. *et al.* Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 3578–3588.
58. Martino G., Pluchino S. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 395–406.
59. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70: 687–702.
60. Ming G.L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* 2005; 28: 223–250.
61. Mirochnic S., Wolf S., Staufenbiel M. *et al.* Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and

environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus* 2009; 19: 1008–1018.

62. *Mirzadeh Z., Merkle F. T., Soriano-Navarro M. et al.* Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 265–278.

63. *Mongiati L.A., Schinder A.F.* Adult neurogenesis and the plasticity of the dentate gyrus network. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 1055–1061.

64. *Moreno M.M., Linster C., Escanilla O. et al.* Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 17980–17985.

65. *Morrens J., Van Den Broeck W., Kempermann G.* Glial cells in adult neurogenesis. *Glia* 2012; 60: 159–74.

66. *Mosher K. I., Andres R. H., Fukuhara T. et al.* Neural progenitor cells regulate microglia functions and activity. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 1485–1487.

67. *Nissant A., Bardy C., Katagiri H. et al.* Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 2009; 12: 728–730.

68. *Overstreet-Wadiche L.S., Bromberg D.A., Bensen A.L. et al.* Seizures accelerate functional integration of adult-generated granule cells. *J. Neurosci.* 2006; 26: 4095–4103.

69. *Palmer T.D., Willhoite A.R., Gage F.H.* Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2000; 425: 479–494.

70. *Parent J.M.* Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus. *Prog. Brain Res.* 2007; 163: 529–540.

71. *Pietropaolo S., Sun Y., Li R. et al.* Limited impact of social isolation on Alzheimer-like symptoms in a triple transgenic mouse model. *Behav. Neurosci.* 2009; 123: 181–195.

72. *Plane J.M., Andjelkovic A.V., Keep R.F., Parent J.M.* Intact and injured endothelial cells differentially modulate postnatal murine forebrain neural stem cells. *Neurobiol Dis.* 2010; 37: 218–227.

73. *Platel J.C., Dave K.A., Gordon V. et al.* NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron* 2010; 65: 859–872.

74. *Porlan E., Perez-Villalba A., Delgado A.C., Ferrón S.R.* Paracrine regulation of neural stem cells in the subependymal zone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013; 534: 11–19.

75. *Ramírez-Castillejo C., Sánchez-Sánchez F., Andreu-Agulló C. et al.* Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 331–339.

76. *Riquelme P. A., Drapeau E., Doetsch F.* Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2008; 363: 123–137.

77. *Sahay A., Scobie K. N., Hill A.S. et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466–470.

78. *Sawamoto K., Wichterle H., Gonzalez-Perez O. et al.* New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 2006; 311: 629–632.

79. *Schlett K.* Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6: 949–960.

80. *Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J.* Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004; 429: 184–187.

81. *Shen Q., Goderie S.K., Jin L. et al.* Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004; 304: 1338–1340.

82. *Shors T. J., Townsend D. A., Zhao M. et al.* Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 2002; 12: 578–584.

83. *Sierra A., Encinas J. M., Deudero J.J. et al.* Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell* 2010; 7: 483–495.

84. *Singla V., Reiter J.F.* The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313: 629–633.

85. *Small S. A.* Measuring correlates of brain metabolism with high-resolution MRI: a promising approach for diagnosing Alzheimer disease and mapping its course. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003; 17: 154–161.

86. *Snyder J. S., Hong N. S., McDonald R. J., Wojtowicz J.M.* A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 2005; 130: 843–852.

87. *Snyder J. S., Soumier A., Brewer M. J. et al.* Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 2011; 476: 458–461.

88. *Steiner B., Klempin F., Wang L. et al.* Type-2 cells as link between glial and neuronal lineage in adult hippocampal neurogenesis. *Glia* 2006; 54: 805–814.

89. *Sultan S., Gebara E.G., Moullec K., Toni N.* D-serine increases adult hippocampal neurogenesis. *Front Neurosci.* 2013; 7: 155.

90. *Suzuki M., Nelson A.D., Eickstaedt J.B. et al.* Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24: 645–653.

91. *Tashiro A., Sandler V.M., Toni N. et al.* NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 2006; 442: 929–933.

92. *Tavazoie M., Van der Veken L., Silva-Vargas V. et al.* A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 279–288.

93. *Tong C.K., Chen J., Cebrian-Silla A. et al.* Axonal control of the adult neural stem cell niche. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 500–511.

94. *Toni N., Teng E.M., Bushong E.A. et al.* Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2007; 10: 727–734.

95. *van Tijn P., Hobo B., Verhage M.C. et al.* Alzheimer-associated mutant ubiquitin impairs spatial reference memory. *Physiol. Behav.* 2011; 102: 193–200.

96. *Varvel N.H., Bhaskar K., Kounnas M.Z. et al.* NSAIDs prevent, but do not reverse, neuronal cell cycle reentry in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 3692–3702.

97. *Weidenfeller C., Svendsen C.N., Shusta E.V.* Differentiating embryonic neural progenitor cells induce blood-brain barrier properties. *J. Neurochem.* 2007; 101: 555–565.

98. *Wicki-Stordeur L.E., Swayne L.A.* Large pore ion and metabolite-permeable channel regulation of postnatal ventricular zone neural stem and progenitor cells: interplay between aquaporins, connexins, and pannexins? *Stem Cells Int.* 2012; 2012: 454180.

99. *Willshaw D.J., Buckingham J.T.* An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1990; 329: 205–215.

100. *Yamashima T., Tonchev A.B., Yukie M.* Adult hippocampal neurogenesis in rodents and primates: endogenous, enhanced, and engrafted. *Rev. Neurosci.* 2007; 18: 67–82.

101. *Young J.K., Heinbockel T., Gondré-Lewis M.C.* Astrocyte fatty acid binding protein-7 is a marker for neurogenic niches in the rat

hippocampus. *Hippocampus* 2013; 23: 1476-1483.

102. Young S.Z., Taylor M.M., Bordey A. Neurotransmitters couple brain activity to subventricular zone neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 1123–1132.

103. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645–660.

104. Zhao C., Teng E.M., Summers R.G. et al. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 2006; 26: 3–11.

## Regenerative potential of the brain: composition and forming of regulatory microenvironment in neurogenic niches

Yu.K. Komleva, N.V. Kuvacheva, N.A. Malinocskaya, Ya.V. Gorina, O.L. Lopatina, E.A. Teplyashina, E.A. Pozhilenkova, A.S. Zamay, A.V. Morgun, A.B. Salmina

*Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenezky (Krasnoyarsk)*

**Keywords:** neurogenesis in the adult brain, neurogenic niche, microenvironment, dysregulation of neurogenesis.

An important mechanism of neuronal plasticity is neurogenesis, which occurs during the embryonic period, forming the brain and its structure, and in the postnatal period, providing repair processes and participating in the mechanisms of memory consolidation. Adult neurogenesis in mammals, including humans, is limited in two specific brain areas, the lateral walls of the lateral ventricles (subventricular zone) and the granular layer of the dentate gyrus of the hippocampus (subgranular zone). Neural stem cells (NSC), self-renewing, multipotent progenitor cells, are formed in these zones. Neural stem cells are capable of differentiating into the basic cell types of the nervous system. In addition, NSC may have neurogenic features and non-specific non-neurogenic functions aimed at maintaining

the homeostasis of the brain. The microenvironment formed in neurogenic niches has importance maintaining populations of NSC and regulating differentiation into neural or glial cells via cell-to-cell interactions and microenvironmental signals. The vascular microenvironment in neurogenic niches are integrated by signaling molecules secreted from endothelial cells in the blood vessels of the brain or by direct contact with these cells. Accumulation of astrocytes in neurogenic niches is also of importance and leads to activation of neurogenesis. Dysregulation of neurogenesis contributes to the formation of neurological deficits observed in neurodegenerative diseases. Targeting regulation of neurogenesis could be the basis of new protocols of neuroregeneration.

**Контактный адрес:** Комлева Юлия Константиновна – канд. мед. наук, асс. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. Тел.: +79504275014. E-mail: yuliakomleva@mail.ru;

Кувачева Н.В. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Малиновская Н.А. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патофизиологии;

Горина Я.В. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Лопатина О.Л. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Тепляшина Е.А. – асс. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Пожиленкова Е.А. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Замай А.С. – доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Моргун А.В. – асс. каф. педиатрии Института последипломного образования;

Салмина А.Б. – зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновац. развитию и междунар. деят.

# Апраксия мочеиспускания: феноменология синдрома и дифференциальный диагноз с другими формами постинсультной корковой дизурии

М.А. Домашенко, П.Г. Шварц, С.В. Попов, И.В. Бородулина, В.В. Шведков, М.Ю. Максимова, А.С. Кадыков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

*Впервые в отечественной литературе описана клиническая картина апраксии мочеиспускания как одной из форм корковых постинсультных нейрогенных нарушений функции мочевого пузыря. Продемонстрированы особенности симптоматики, результаты уродинамического и нейрофизиологического обследований у пациентки с апраксией мочеиспускания как одного из симптомов поражения правого полушария головного мозга в проекции поясной извилины. В качестве примера дифференциального диагноза описаны случаи моторной атонии детрузора при поражении правой височной доли и островка, а также императивных позывов на мочеиспускание при поражении левой лобной доли в проекции поясной извилины.*

**Ключевые слова:** апраксия мочеиспускания, инсульт, постинсультные корковые расстройства мочеиспускания.

**Б**лестящие экспериментальные работы на животных моделях, посвященные изучению центральных механизмов регуляции мочеиспускания, принадлежат таким известным анатомам и нейрофизиологам, как J.L. Budge (1858), F.L. Goltz (1869), Н.М. Саковнин (1877), В. Onuf-Onufrowicz (1885), В.М. Бехтерев и Н.А. Миславский (1888), Ch.S. Sherrington (1892), J.N. Langley (1911), F.J.F. Barrington (1914, 1924, 1925) и др. [1, 2, 6, 7]. Дальнейшее развитие этих представлений основывалось на физиологических [13, 15, 21] и фармакологических [2, 5] исследованиях, позволивших уточнить роль парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, а также соматического отдела в регуляции работы детрузора и сфинктеров уретры (рис. 1). Однако данные, полученные в ходе этих работ, не объясняли механизмов формирования патологических клинических синдромов, возникающих при поражении определенных структур ЦНС. Для объяснения механизмов развития расстройств мочеиспускания у человека, помимо тщательного анализа жалоб пациента и клинической картины заболевания, результатов уродинамического исследования, чрезвычайно важно проводить сопоставление симптомов с данными, полученными в ходе нейровизуализационных (МРТ), нейрофизиологических (соматосенсорные вызванные потенциалы с n. pudendus) и нейрофармакологических исследований [3, 4].

Наиболее трудными для клинической диагностики являются корковые расстройства мочеиспускания. К корковым центрам мочеиспускания следует отнести четыре зоны, две из которых расположены в лобной доле, одна – в области островка Рейля и одна – в области теменной доли [15–17].

Зона, расположенная в области передних отделов поясной извилины, отвечает за эмоциональное ощущение позыва на мочеиспускание (поле Бродмана 32). Инфаркт головного мозга, приводящий к острому очаговому поражению этой зоны, может сопровождаться нарушением анализа ощущений, связанных с наполнением мочевого пузыря, и, как следствие, развитием кратковременной задержки мочи (2–3 дня), хроническая же ишемия приводит к формированию императивного позыва на мочеиспускание [7–9].

В нижней лобной извилине (поле Бродмана 47) располагается зона, анализирующая нервные импульсы, поступающие от ванилоидных рецепторов мочевого пузыря. Роль этой зоны состоит, по-видимому, в том, чтобы позыв на мочеиспускание возникал при определенном наполнении мочевого пузыря (250–300 мл). Поражение данной зоны приводит к изменению свойств позыва на мочеиспускание. Он становится императивным (повелительным) и возникает на малый объем наполнения – 150–200 мл мочи. Возникновение позыва на мочеиспускание в пер-

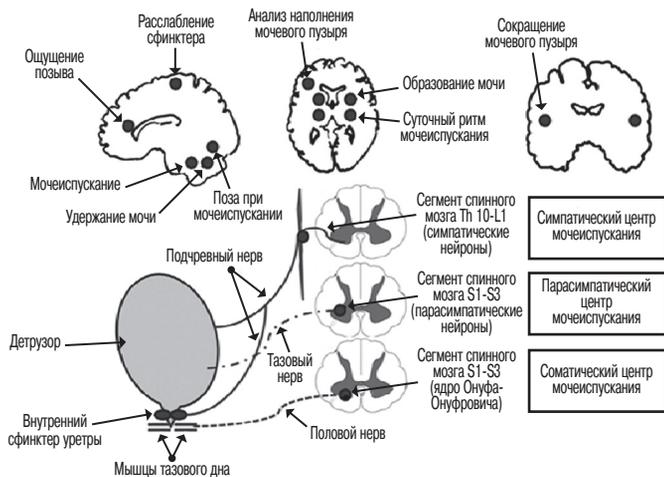


Рис. 1. Основные зоны и центры, осуществляющие контроль над мочеиспусканием в норме (пояснения в тексте).

вую и начало второй фаз наполнения мочевого пузыря приводит к учащению мочеиспускания и развитию поллакиурии [10, 11].

Островок Рейля (поле Бродмана 13) участвует в координации сокращений мочевого пузыря при мочеиспускании. Острая ишемия этой области может приводить к гипотонии детрузора. Повышенная активация этой зоны регистрируется у пациентов с идиопатическим синдромом гиперактивного мочевого пузыря [12].

Участок серого вещества, расположенный в области прецентральной извилины (поле Бродмана 44), является корковой проекцией спинального соматического ядра Онуфровича, отвечающего за сократительную активность мышц тазового дна. Следовательно, работа данной области головного мозга тесно сопряжена с сознательным началом и окончанием мочеиспускания [18–20].

Таким образом, в литературе описано достаточное количество симптомов, ассоциированных с фокальным поражением тех или иных структур коры полушарий большого мозга. Ниже, впервые в отечественной литературе, приводится клинический пример особой формы нейрогенного расстройства мочеиспускания – апраксии мочеиспускания (случай 1), проанализированный как с точки зрения современной феноменологии синдрома поражения нижних мочевых путей, так и с позиций дифференциальной диагностики с другими частыми корковыми расстройствами мочеиспускания, развивающимися в том же полушарии (случай 2) и в аналогичной зоне противоположного полушария головного мозга (случай 3).

**Случай 1.** Острое нарушение мозгового кровообращения с развитием инфаркта в правом полушарии головного мозга (в проекции поясной извилины). Апраксия мочеиспускания.

**Больная Е.,** 65 лет, поступила в блок интенсивной терапии 2-го неврологического отделения с жалобами на слабость в левых руке и ноге, отсутствие позыва на мочеиспускание, невозможность самостоятельного мочеиспускания («забыла, как мочиться»).

**Анамнез заболевания.** В течение длительного времени страдает артериальной гипертонией с повышением АД до 150/90 мм рт. ст. Слабость в левых конечностях развилась остро, за 2 дня до госпитализации.

**Неврологический статус** при поступлении. Сознание ясное; вялая, аспонтанная. Сглажена левая носогубная складка, других нарушений со стороны черепных нервов нет. Легкий левосторонний гемипарез. Мышечный тонус не изменен; сухожильные и периостальные рефлексy живые, выше слева, патологических стопных знаков нет. Левосторонняя гемигипалгезия. Координаторные пробы не оценивались из-за аспонтанности пациентки. Задержка мочеиспускания, в связи с чем установлен уретральный катетер. Позыв на мочеиспускание не отмечает при пережатии постоянного катетера и наполнении мочевого пузыря до 400 мл.

*Данные дополнительных методов исследования.*

**В общем анализе крови и мочи, коагулограмме** без особенностей. **В биохимическом анализе крови** отмечается повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) до 3,65 ммоль/л, остальные исследованные показатели в пределах нормы.

**ЭКГ:** фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 72 в 1 мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

**Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий:** начальные признаки атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек с формированием стеноза левой внутренней сонной артерии до 30%. Ультразвуковые признаки извитости внутренних сонных артерий, непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий.

**ЭхоКГ:** увеличение размеров левого предсердия, атеросклероз аорты, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу.

**МРТ головного мозга** (рис. 2). В правом полушарии большого мозга в проекции поясной извилины определяется небольшой очаг гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и T2, слабо гипоинтенсивного – в режиме T1, неправильной формы с четкими неровными контурами, что соответствует острому инфаркту в правом полушарии большого мозга.

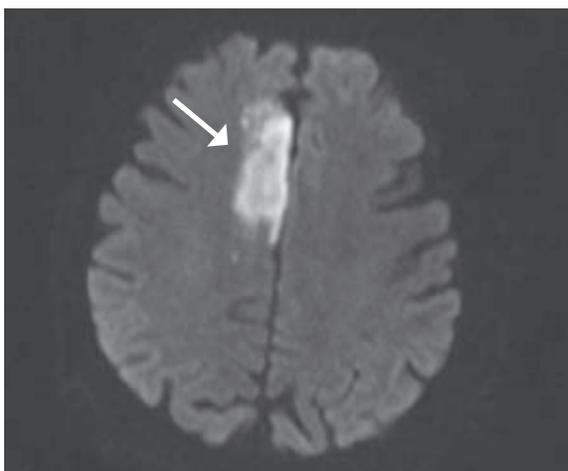


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ головного мозга пациентки Е., 65 лет. Очаг повышенного МР-сигнала в правой полушарии большого мозга (МРТ-признаки острого инфаркта головного мозга) указан стрелкой.

С целью проведения дифференциальной диагностики среди различных форм нейрогенных нарушений мочеиспускания пациентке выполнено дополнительное обследование в объеме *ультразвукового исследования органов малого таза* (без патологии), *уродинамического исследования* (гипосенсорная форма гипотонии детрузора), *соматосенсорных вызванных потенциалов* (при стимуляции левого срамного нерва выявлено снижение амплитуды потенциалов на корковом уровне справа).

Таким образом, у пациентки с острой задержкой мочи при уродинамическом исследовании выявлена гипосенсорная форма гипотонии детрузора, что указывает на поражение лимбического отдела головного мозга и связанной с ним сенсорной коры. Данное заключение подтверждается результатами нейрофизиологического исследования (соматосенсорных вызванных потенциалов со срамного нерва), уточняющих локализацию поражения (кора больших полушарий головного мозга, регулирующая чувствительность мочевого пузыря). При МРТ головного мозга выявлены признаки острого инфаркта в правой полушарии большого мозга в проекции поясной извилины, отвечающей за эмоциональную окраску позыва на мочеиспускание и анализ афферентных импульсов, поступающих от нижней лобной извилины. Очаговое поражение данной области проявляется отсутствием ощущения позыва на мочеиспускание, невозможностью мочеиспускания вследствие нежелания мочиться. Отсутствие влияния на ассоциированный с этой зоной островок Рейля (моторная зона мочевого пузыря) приводит к прекращению поступления команд на сокращение детрузора на ядра Баррингтона. По аналогии с различными формами апраксии, т.е. нарушением целенаправленных движений и действий при сохранности составляющих его элементарных движений при поражении коры полушарий большого мозга, данное нейрогенное корковое

нарушение мочеиспускания можно назвать *апраксией мочеиспускания*. Следует отметить, что при нейропсихологическом обследовании у пациентки также были выявлены признаки идеаторной и кинестетической апраксии.

Для устранения симптомов острой задержки мочи пациентке была назначена временная катетеризация мочевого пузыря с последующим обучением мочеиспусканию (высаживание на унитаз при пережатом мочевом катетере и достижении наполненного мочевого пузыря). На фоне временной катетеризации на 12-е сутки заболевания отмечено появление самостоятельного мочеиспускания после удаления уретрального катетера, т.е. восстановление нормально-го мочеиспускания.

**Заключение.** Невозможность самостоятельного мочеиспускания у больной Е. обусловлена, вероятно, поражением центра мочеиспускания, расположенного в правой лобной доле (поясная извилина), контролирующего эмоциональный окрас позыва на мочеиспускание и тесно связанного с островковым двигательным центром мочевого пузыря. В слаженной работе этих центров мочеиспускания проявляются волевая и произвольная составляющие мочеиспускания. Поражение сенсорной или моторной зоны делает мочеиспускание неосознанным и произвольным. В первом случае (пациентка Е.) больной не испытывает желания мочиться, в то время как поражение второй приводит к невозможности помочиться при наличии позыва к мочеиспусканию.

В качестве примера второй указанной выше возможности приведем клинический случай острой задержки мочи при поражении правой височной доли и островка.

**Случай 2.** *Остаточные явления острого нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в правой полушарии головного мозга (правой височной доле и островке). Острая задержка мочи с катетеризацией мочевого пузыря (в остром периоде инсульта) с последующим наложением цистостомы (в остром и раннем восстановительном периоде инсульта) и восстановлением мочеиспускания (в позднем восстановительном периоде инсульта). Гипотония детрузора.*

**Больной Д.,** 68 лет, поступил в 3-е неврологическое отделение с жалобами на слабость в левых руке и ноге, поперхивание при глотании, снижение памяти на текущие события, плаксивость.

**Анамнез заболевания.** В течение длительного времени страдает артериальной гипертонией с повышением АД до 200/120 мм рт. ст. В течение последних 10 лет наблюдался неврологами с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия; артериальная гипертония», однако регулярно гипотензивную терапию не принимал. Заболел остро, когда утром проснулся от головной боли, при попытке встать упал из-за слабости в левых руке и ноге, службой скорой медицинской помощи зафиксировано повышение АД до 250/120 мм рт. ст.

В неврологическом статусе при поступлении в «Научный центр неврологии» РАМН отмечались левосторонний грубый гемипарез, дизартрия, левосторонняя гемигипестезия. При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки острого инфаркта в глубоких отделах височной доли справа с распространением на лобную долю. В первые сутки инсульта у пациента развилась острая задержка мочи, в связи с чем был установлен уретральный катетер. Однако на 3-е сутки заболевания на фоне отведения мочи у пациента развилась клиническая картина орхоэпидидимита. В экстренном порядке была произведена надлобковая цистостомия, назначен курс антибактериальной терапии, на фоне которого явления орхоэпидидимита полностью регрессировали. По завершении курса восстановительного лечения пациент был выписан по месту жительства с цистостомическим дренажем с рекомендацией наблюдения у невролога и уролога поликлиники. На момент выписки пациент начал ходить с посторонней помощью, спустя месяц после выписки — с опорой на трость. Через два месяца после выписки пациент стал отмечать плаксивость, снижение памяти на текущие события, начал поперхиваться при глотании. Также перестал функционировать цистостомический дренаж из-за инкрустации солями, однако пациент на фоне ощутимых позывов на мочеиспускание самостоятельно помог. Для обследования и лечения повторно поступил в Центр.

*Неврологический статус* при поступлении. Эмоционально лабилен, значительное снижение внимания. Со стороны черепных нервов, помимо сглаженности левой носогубной складки, патологии нет. Выраженный спастический левосторонний гемипарез. Гипотрофия мышц левой кисти. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, выше слева; рефлексы Бабинского и Россолимо слева. Положительные рефлексы орального автоматизма. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет с дисметрией. В пробе Ромберга пошатывается. Самостоятельное мочеиспускание при наличии нефункционирующего цистостомического дренажа.

*Данные дополнительных методов исследования.*

*В общем анализе крови, коагулограмме, биохимическом анализе крови* исследованные показатели в пределах нормы.

*В общем анализе мочи:* лейкоцитурия, бактериурия.

*Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий:* атеросклероз; стеноз 50% правой общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии.

*ЭхоКГ:* атеросклероз аорты, уплотнение створок аортального и митрального клапанов; умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение диастолической функции левого желудочка по I-му типу.



Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Д., 68 лет. Очаг повышенного МР-сигнала в режиме T2 в правой височной и лобной доле большого мозга (МРТ-признаки постинфарктных изменений вещества головного мозга) указан стрелкой.

*МРТ головного мозга* (рис. 3): в височной доле с переходом на лобную долю правого полушария головного мозга определяется очаг гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T2, гипоинтенсивного — в T1, неправильной формы с четкими ровными контурами, что соответствует постинфарктным изменениям в правом полушарии большого мозга.

Для дифференциальной диагностики в рамках нейрогенных нарушений мочеиспускания пациенту выполнено дополнительное обследование в объеме *ультразвукового исследования органов малого таза* (без патологии), *уродинамического исследования* (моторная форма гипотонии детрузора), *соматосенсорных вызванных потенциалов* (при стимуляции левого срамного нерва выявлено снижение амплитуды потенциалов на корковом уровне справа). Для принятия решения об удалении цистостомы произведено урофлуометрическое исследование (признаков инфравезикальной обструкции не выявлено) и ультразвуковое исследование мочевого пузыря (объем мочевого пузыря 250–300 мл, остаточной мочи не выявлено).

Таким образом, у пациента с острой задержкой мочи в остром периоде инсульта при уродинамическом исследовании выявлена моторная форма гипотонии детрузора, что указывает на поражение островка (аналогичная картина наблюдается при поражении ядер Баррингтона и сакрального центра мочеиспускания), а также связанных с ним стволовых и спинальных центров. Кортиковая локализация поражения подтверждается результатами исследования соматосенсорных вызванных потенциалов со срамного нерва. При МРТ головного мозга выявлены признаки постинфарктных изменений правой височной и лобной долей большого мозга. Поражение правого островка, отвечающего за сократительную активность детрузора, проявляется отсутствием произвольного мочеиспускания при наличии позыва. Отсутствие влияния на ассоциированное

с этой зоной околородопроводное серое вещество приводит к прекращению поступления команд на сокращение детрузора на ядра Баррингтона. В результате, как в представленном случае, прекращается стимуляция сакрального центра мочеиспускания и развивается острая задержка мочеиспускания.

Для устранения симптомов острой задержки мочи пациенту была назначена катетеризация мочевого пузыря с последующей цистостомией. Следует отметить, что возможным медикаментозным способом коррекции данного вида нейрогенных расстройств мочеиспускания является назначение антихолинэстеразных средств в сочетании с альфа1-адреноблокаторами. По мере восстановления функции мочеиспускания, которое происходит за счет реорганизации функции левого островка, возможно удаление цистостомического дренажа (как в описанном случае). Пациенту Д. после инструментального подтверждения возможности удаления цистостомы был проведен курс антибактериальной терапии по поводу хронического катетерассоциированного цистита, цистостомический дренаж был удален, мочеиспускание восстановлено.

**Заключение.** Невозможность самостоятельного мочеиспускания в остром периоде инсульта у больного Д. обусловлена, вероятно, поражением расположенного в правом полушарии большого мозга островковым двигательным центром мочевого пузыря. Поражение данной моторной зоны проявляется отсутствием произвольного мочеиспускания при наличии позыва к мочеиспусканию.

С целью иллюстрации корковых нарушений мочеиспускания с локализацией очага в лобной доле левого полушария (по сравнению с представленной выше пациенткой Е. с апраксией мочеиспускания и очагом в правой лобной области) приводим следующий клинический пример.

**Случай 3.** Острое нарушение мозгового кровообращения с развитием инфаркта в бассейне левой внутренней сонной артерии (левой лобной доли). Императивные позывы на мочеиспускание.

**Больная Г.,** 72 лет, поступила в 3-е неврологическое отделение с жалобами на онемение и парестезии в правой половине тела, учащенное мочеиспускание в дневное время суток.

**Анамнез заболевания.** В течение длительного времени страдает артериальной гипертонией с повышением АД до 200/100 мм рт. ст. За месяц до госпитализации в Центр перенесла острое нарушение мозгового кровообращения с развитием инфаркта в левом полушарии головного мозга, сопровождавшееся слабостью и онемением в правых руке и ноге, проходила стационарное лечение в городской клинической больнице г. Москвы по месту жительства с положительным эффектом в виде полного регресса двигательных нарушений. В остром периоде инсульта (впервые в жизни) отметила появление императивных позывов на мочеиспу-

сание с эпизодами неудержания мочи, сохранявшееся до момента настоящей госпитализации.

**Неврологический статус** при поступлении. Со стороны черепных нервов – без патологии. Легкий правосторонний гемипарез. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, выше справа; патологических знаков нет. Правосторонняя гипалгезия. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в пробе Ромберга устойчива. Учащенное безболезненное мочеиспускание до 15 раз в сутки, эпизоды императивного недержания мочи – до 4–5 раз в сутки.

*Данные дополнительных методов исследования.*

В общем анализе крови и мочи, коагулограмме без особенностей. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня ЛПНП до 3,76 ммоль/л, остальные исследованные показатели в пределах нормы.

**Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий:** начальные признаки атеросклероза в виде гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек с формированием стенозов обеих внутренних сонных артерий до 30%; ультразвуковые признаки извитости внутренних сонных и позвоночных артерий.

**ЭхоКГ:** увеличение размеров левого предсердия, атеросклероз аорты.

**МРТ головного мозга** (рис. 4): в лобной доле левого полушария головного мозга (в том числе в нижней лобной и поясной извилине) определяется большой очаг гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме Т2, гипоинтенсивного – в Т1, неправильной формы с четкими ровными контурами, что

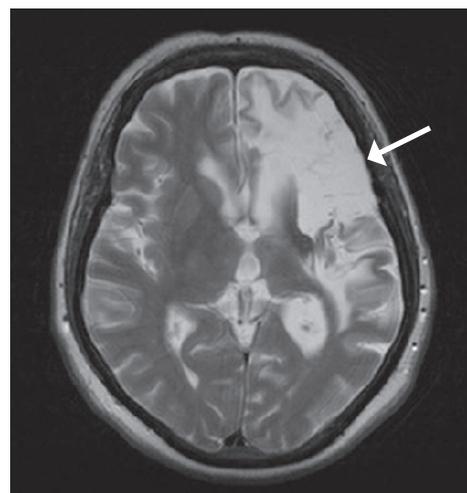


Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки Г., 72 лет. Очаг повышенного МР-сигнала в режиме Т2 в левой лобной доле большого мозга (МРТ-признаки постинфарктных изменений вещества головного мозга) указан стрелкой.

соответствует постинфарктным изменениям в левом полушарии большого мозга.

Выполнено дополнительное обследование в объеме *ультразвукового исследования органов малого таза* (без патологии), *уродинамического исследования* (нейрогенная гиперактивность детрузора), *соматосенсорных вызванных потенциалов* (при стимуляции правого срамного нерва выявлено снижение амплитуды потенциалов на корковом уровне слева).

Таким образом, у пациентки с императивными позывами на мочеиспускание и эпизодами неудержания мочи при уродинамическом исследовании выявлена нейрогенная гиперактивность детрузора, что указывает на церебральный генез нарушения мочеиспускания. Данное заключение подтверждается результатами исследования соматосенсорных вызванных потенциалов со срамного нерва, что позволяет уточнить локализацию поражения (кора больших полушарий головного мозга). На МРТ выявлены постинфарктные изменения в коре левой лобной доли, при этом поражение нижней лобной извилины, отвечающей за анализ афферентных импульсов от мочевого пузыря, проявляется у пациентки поллакиурией, а поражение поясной извилины, отвечающей за возникновение и ощущение позыва на мочеиспускание, проявляется императивным его характером. Отсутствие лобного контроля над накоплением мочи приводит к автоматизации мочеиспускания при накоплении определенного количества мочи в мочевом пузыре. Команды на сокращение детрузора поступают непосредственно из ядра Баррингтона.

Для уменьшения сократительной активности детрузора (как в дневное, так и в ночное время) и частоты мочеиспускания был выбран конкурентный антагонист мускариновых рецепторов М3-подтипа (солифенадина сукцинат). На фоне приема антихолинергического препарата отмечено уменьшение ирритативной симптоматики: недержание мочи полностью купировалось на 16-е сутки приема, поллакиурия уменьшилась до 7–11 раз в сутки к 27-му дню и ноктурия – до одного раза за ночь к концу 2-го месяца приема препарата. Пациентке был рекомендован длительный прием антихолинергических средств.

*Заключение.* Полиморфная структура синдрома гиперактивного мочевого пузыря у больной Г. обусловлена поражением двух центров мочеиспускания в левой лобной доле (нижняя лобная извилина и поясная извилина), контролирующих анализ афферентных импульсов, которые поступают от мочевого пузыря и определяют эмоциональную реакцию в виде ощущения позыва на мочеиспускание при суммации этих импульсов. Несмотря на достигнутый успех на фоне антихолинергической терапии, как правило, полного восстановления нормального ритма дневных мочеиспусканий не происходит.

Нарушения мочеиспускания являются одним из наиболее частых симптомов сосудистых заболеваний головного мозга – ишемического инсульта в остром, восстановительном и резидуальном периоде, а также хронических сосудистых заболеваний мозга (субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии). При этом, если ирритативные симптомы лишь отрицательно влияют на качество жизни, то обструктивные симптомы угрожают жизни больного в связи с возможностью развития уросепсиса.

Впервые в отечественной литературе здесь описан симптом апраксии мочеиспускания, возникающей при поражении правого полушария головного мозга (очаг в проекции поясной извилины) в клиническом сопоставлении с другими, более частыми нейрогенными расстройствами мочеиспускания. Знание феноменологии нейрогенных расстройств акта мочеиспускания представляется нам важным как с теоретической, так и с практической точек зрения.

Описанный симптом требует, безусловно, особого внимания и с позиций дифференциальной диагностики с другими формами обструктивных нарушений мочеиспускания в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, в лечении которых используется катетеризация мочевого пузыря, сопряженная с угрозой травмы уретры, возникновением геморрагических и инфекционных осложнений со стороны мочевой системы и развитием уросепсиса.

## Список литературы

1. Бехтерев В.М., Миславский Н.А. Центры движения мочевого пузыря в головном мозгу. Арх. Психиатр. 1888; XII: 12–16.
2. Меер Х.Х., Готтлиб Р. Эксперим. Фармакол. 1925; 2: 34–56.
3. Мулач А.Н. Нейрогенные нарушения мочеиспускания в восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.

4. Шварц П.Г. Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга (клиника, диагностика и лечение) Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013.
5. Andersen J.T., Bradley W.E. Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. Urology 1976; 7: 442–448.

6. Barrington F.J.F. The relation of the hind-brain to micturition. *Brain* 1921; 44: 23–53.
7. Barrington F.J.F. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Q. J. Exp. Physiol.* 1925; 15: 81–102.
8. Blok B.F., Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center M-region. *Neurosci. Lett.* 1994; 166: 93–96.
9. Blok B.F., Willemsen A.T., Holstege G. A PET study on the brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 20: 111–121.
10. Blok B.F., Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neurosci. Lett.* 1997; 222: 195–198.
11. De Groat W.C. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 2): 25–40.
12. De Groat W.C. Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res.* 1975; 87: 201–211.
13. Griffiths D.J. The pontine micturition centres. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2002; 210: 21–26.
14. Holstege G., Griffiths D., deWall H., Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in cats. *J. Comp. Neurol.* 1986; 250: 449–461.
15. Holstege G., Kuypers H.G., Boer R.C. Anatomical evidence for direct brain stem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal cord. *Brain Res.* 1979; 171: 329–333.
16. Liu R.P.C. Laminal origins of spinal projection neurons to the periaqueductal gray of the rat. *Brain Res.* 1983; 264: 118–122.
17. Loewy A.D., Saper C.B., Baker R.P. Descending projections from the pontine micturition center. *Brain Res.* 1979; 172: 533–538.
18. Mahony D., Laferte R.O., Blais D.J. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. *Urology* 1977; 9: 95–106.
19. Morrison J., Fowler C., Birdler L. et al. Neural control of the bladder. In: Incontinence (ed. P.Abrams, L.Cardozo, S.Khoury, A.Wein). Paris: Health Publications Ltd, 2005: 363–422.
20. Roppolo J.R., Nadelhaft I., de Groat W.C. The organization of pudendal motoneurons and primary afferent projections in the spinal cord of the rhesus monkey revealed by horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 1985; 234: 475–488.
21. Shefchyk S.J. Sacral spinal interneurons and the control of urinary bladder and urethral striated sphincter muscle function. *J. Physiol.* 2001; 533: 57–63.

## A case of urination apraxia: phenomenology of the syndrome and differential diagnosis with other forms of post-stroke cortical dysuria

M.A. Domashenko, P.G. Shvarts, S.V. Popov, I.V. Borodulina, V.V. Shvedkov, M.Yu. Maximova, A.S. Kadykov

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

**Keywords:** urination apraxia, stroke, post-stroke cortical neurogenic dysuria.

We described the clinical features of urination apraxia as one of post-stroke cortical neurogenic disturbances of bladder function. Neurological and urological symptoms and the data of urodynamic and neurophysiological studies in a patient with urination apraxia resulting from the right-hemispheric lesion

in the projection of cingulate gyrus are demonstrated. The differential diagnosis was carried out with the case of motor detrusor atony after stroke in the right temporal lobe and the insula, and with the case of imperative urination after stroke in the left frontal lobe in the projection of cingulate gyrus.

**Контактный адрес:** Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: + 7 (495) 490-24-06; e-mail: mdomashenko@gmail.ru;

Шварц П.Г. – рук. лаб. нейроурологии и уродинамики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Попов С.В. – ст. науч. сотр. лаб. нейроурологии и уродинамики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Бородулина И.В. – врач-невролог лаб. нейроурологии и уродинамики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шведков В.В. – рук. научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Максимова М.Ю. – рук. 2 неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кадиков А.С. – рук. 3 неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей

Л.М. Щугарева, А.С. Иова, О.В. Иванова, Э.Г. Бойченко, И.А. Гарбузова, Н.В. Станчева,  
С.Н. Бондаренко, Т.А. Хуторная, Л.С. Зубаровская

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;  
Детская городская больница № 1 (Санкт-Петербург);

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

*Успешность терапии острой лейкемии (ОЛ) у детей определяется биологическим вариантом заболевания, объемом опухолевой массы, экстрамедуллярными проявлениями и токсическими осложнениями в результате проведения химиотерапии. Анализ факторов риска, клиническое течение и результаты нейровизуализации позволяют уточнить этиологию поражения центральной нервной системы (ЦНС) и выбрать оптимальный вид лечения.*

**Ключевые слова:** острая лейкемия, дети, неврологические осложнения, нейровизуализация.

**Н**а долю ОЛ приходится около 35% в структуре злокачественных опухолей у детей до 15 лет [1, 13]. Заболеваемость ОЛ характеризуется географическими различиями и варьирует в диапазоне 2,5–4,7 на 100 тыс. детского населения [42]. Частота осложнений со стороны ЦНС при лечении ОЛ колеблется от 5 до 30% в зависимости от фазы и интенсивности химиотерапии, объема опухолевой массы и пр. [16, 31, 36, 42]. Осложнения со стороны ЦНС при ОЛ у детей подразделяются на индуцированные основным заболеванием и ассоциированные с лечением. Клиническая картина ОЛ вариабельна и определяется бластной инфильтрацией костного мозга и экстрамедуллярными очагами, основной локализацией которых является ЦНС [34, 39].

## I. Неврологические осложнения, связанные с основным заболеванием

### 1. Нейролейкемия

Под нейролейкемией (НЛ) понимают инфильтрацию бластами мозговых оболочек, корешков нервов, вещества мозга [17, 24, 42]. Различают первичную НЛ и НЛ в структуре рецидива основного заболевания [1, 2, 26]. В зависимости от вида ОЛ частота вовлечения ЦНС различна: у пациентов с миело-моноцитарным и моноцитарным видами лейкоза частота первичного вовлечения ЦНС достигает 30% [16, 22, 24, 25]. Рецидив ОЛ развивается всего у 2–10% больных, при этом частота вовлечения ЦНС не превышает 5–6% [7, 25, 42]. Изолированным ЦНС-рецидивом считают: а) выявление более чем 5 клеток в 1 мкл ликвора при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и более 10 клеток для остро-

го миелобластного лейкоза (ОМЛ), при этом клетки морфологически однозначно идентифицируются как бласты; б) появление стойкой очаговой неврологической симптоматики и/или выявление структурных внутричерепных изменений на МРТ [8, 19, 37]. Наиболее распространенными неврологическими симптомами при НЛ являются головная боль, нарушение поведения, судорожный синдром, а также вовлечение различных черепных нервов – зрительного, тройничного (особенно нижней ветви), лицевого и др. (рис. 1) [6, 7, 15].

Для энцефалитической формы НЛ необходимо проведение МРТ головного мозга с контрастом [13, 19, 22]. Несмотря на более высокую информативность постконтрастной МРТ над постконтрастной КТ при диагностировании НЛ, оба метода имеют высокие ложно-негативные показатели. При МРТ диагностическая чувствительность, по данным литературы, составляет 30%, при КТ – 58% (рис. 2, 3) [10]. Поиск разнообразных биохимических маркеров НЛ находится в стадии изучения [6].

### 2. Коагулопатии

По данным клиники SJCRH (St. Jude Children's Research Hospital, США), лабораторные признаки коагулопатии до начала терапии наблюдаются у 3,1% пациентов с ОЛЛ и у 13,8% пациентов с ОМЛ [15]. Коагулопатии при разных вариантах ОЛ могут наблюдаться в структуре гиперлейкоцитоза, инфекций, гипоксии, артериальной гипотензии и пр. [20, 25]. Опасным осложнением ОЛ являются внутричерепные кровоизлияния [22, 23, 37]. Соответствующая иллюстрация представлена на рис. 4.



рис. 1: Девочка К.М., 12 лет. Острая невралгия лицевого и глазодвигательного нервов до развития рецидива (А), перед началом терапии (Б, В) и после лечения (Г, Д, Е). Основное заболевание – ОЛЛ. Поздний сочетанный рецидив через 3 года и 3 месяца. Состояние после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Реактивация цитомегаловирусной инфекции (сиалоаденит). Жалобы на периодические головные боли в утренние часы. В неврологическом статусе: лагофthalm лева, расходящееся косоглазие при взгляде вверх, перекося рта вправо. Уменьшение неврологической симптоматики после начала химиотерапии. МРТ – без очаговых изменений. В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) – цитоз 1200/3, белок – 0,5 г/л, бласты – 85%.

## II. Неврологические осложнения, связанные с проведением терапии

Частота развития нейротоксических реакций (НТР) при лечении ОЛ у детей составляет 3–18%; они в основном обусловлены интратекальным введением метотрексата (МТХ) [8, 15]. В 10% случаев выделяют клинически манифестные формы, в 6–7% – асимптомные НТР [13, 22, 29, 30]. В зависимости от времени введения химиопрепарата, различают немедленные реакции (в течение первого дня после введения), ранние (на

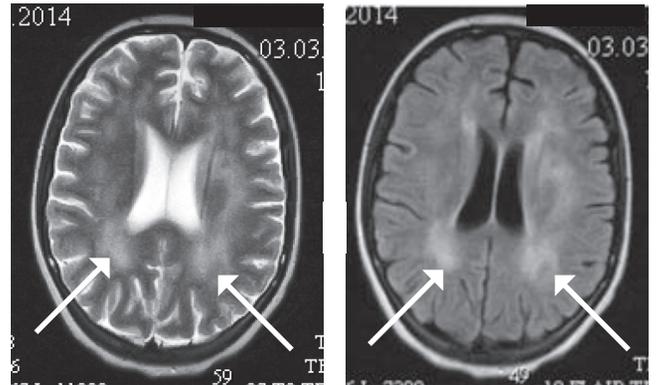


рис. 2: МРТ-картина ОЛЛ (L2/L1, «Comtop»-иммунологический вариант, с гипердиплоидией). Поздний комбинированный рецидив в костный мозг и в ЦНС через 3 года 8 месяцев. При поступлении: жалобы на головные боли в течение недели, общую слабость. Очаговой неврологической симптоматики нет. Менингеальные симптомы отрицательные. В анализе крови: бласты – 3%. В ЦСЖ: цитоз – 3200/3, бласты – 97%.

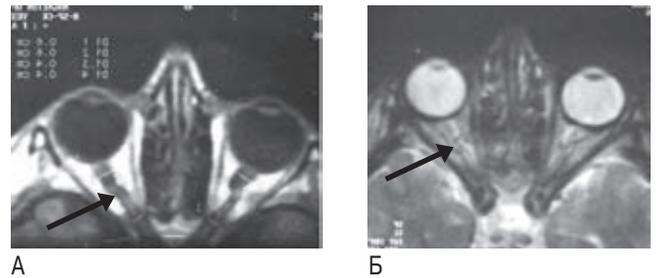


рис. 3: МРТ зрительных нервов. А – T1-взвешенные, Б – T2-взвешенные изображения.

*Клинический случай:* девочка Б.А., 14 лет. Нейролейкемия, менингоэнцефалитическая форма. Невропатия зрительного нерва. Основное заболевание – острый лимфобластный лейкоз, L2, с общим антигеном, с гипердиплоидией, костно-мозговая ремиссия. Ухудшение состояния за счет появления головной боли и ухудшения зрения на правый глаз. Объективно: правосторонний экзофтальм; мимическая мускулатура симметрична, зрачки D=S. Выявлено ограничение движений левого глазного яблока влево, легкий горизонтальный нистагм вправо. Симптом Кернига (+), ригидность затылочных мышц (+). Осмотрена окулистом: застойные диски зрительных нервов, выраженные изменения сосудов сетчатки, сужение полей зрения и остроты зрения на правый глаз, Vis OD=0,1 Vis OS=0,9, не корригируется. При проведении постконтрастной МРТ выявлены изменения сигнала в T1 и T2 (стрелки), соответствующие периневральному отеку зрительного нерва. Изменение сигнала на T1 и T2 (стрелки) соответствует периневральному отеку зрительного нерва справа. Люмбальная пункция: ЦСЖ мутная, под повышенным давлением, цитоз – 7600/3, за счет бластов. В миелограмме из 3 точек бласты не выявлены.

5–10-й день химиотерапии) и отсроченные НТР (в течение недель/месяцев после начала специфической терапии) [8, 23]. К группе риска по развитию НТР относятся дети старше 10 лет [15, 24, 25]. Наиболее часто из НТР регистрируют задний возвратный синдром лейкоэнцефалопатии и люмбосакральную радикулопатию [18, 29]. На втором месте по частоте – «химический менингит», при котором в ликворе выявляют умеренный гистиоцитарный плеоцитоз при отрицательной полимеразной цепной реакции на инфекционные агенты и отрицательном бактериологическом высеве [6, 37]. В структу-

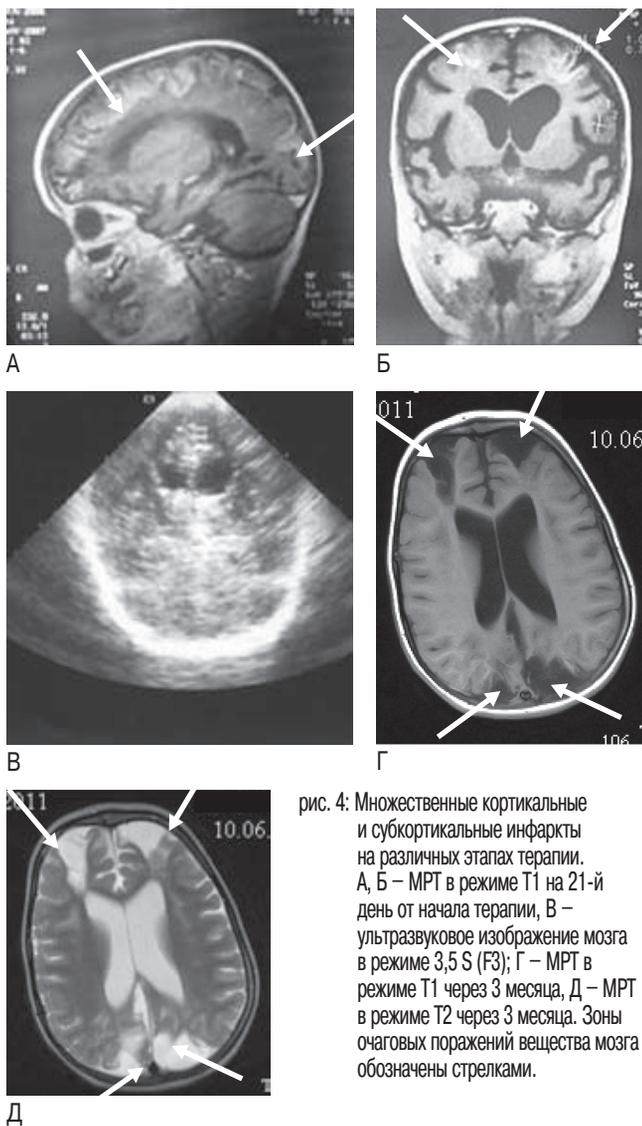


рис. 4: Множественные кортикальные и субкортикальные инфаркты на различных этапах терапии. А, Б – МРТ в режиме T1 на 21-й день от начала терапии, В – ультразвуковое изображение мозга в режиме 3,5 S (F3); Г – МРТ в режиме T1 через 3 месяца, Д – МРТ в режиме T2 через 3 месяца. Зоны очаговых поражений вещества мозга обозначены стрелками.

Д

**Клинический случай:** девочка Б.Е., 1,8 лет. Основное заболевание – ОМЛ. Диагностика и начальный этап лечения проведены в другом городе. На основании морфологических данных был диагностирован острый миелобластный лейкоз, M2, без палочек Ауэра. Первичная люмбальная пункция: цитоз – 1/3, белок – 0,15 г/л, без бластов. Терапия индукции осложнилась глубокой гипоплазией кровотока и токсико-септическим состоянием с полиорганной недостаточностью. В ДДБ №1 поступила в тяжелом состоянии за счет неврологической симптоматики: сознание отсутствует, взгляд не фиксирует, на обращенную речь не реагирует. Нарушено глотание, дыхание через трахеостому. Выраженный тризм, гиперсаливация, оживление нижнечелюстного рефлекса. Ребенок кормится через зонд. Имеются трофические нарушения в области затылка, на крестце. В миелограмме – 7% бластов. По данным нейросонографии – тривентрикулодилатация, зоны повышенной эхоплотности в лобно-теменных отделах левой гемисферы; базальные цистерны без особенностей. Расширены передние отделы боковых желудочков, грубее слева (рис. 4В). При МРТ головного мозга с контрастом: изменения сигнала, обусловленные различными стадиями ишемически-геморрагического повреждения, более выраженные слева (рис. 4А, Б). Улучшение неврологического состояния через один месяц от начала химиотерапии: уменьшение спастичности в левых конечностях, справа спастичность сохраняется. Девочка начала глотать пищу с ложки, самостоятельно сидит в подушках, интересуется игрушками. Опорность на ноги отсутствует. Дыхание самостоятельное, трахеостома удалена. На контрольных МРТ – выраженные глиозно-атрофические изменения в зонах инфарктов (рис. 4Г, Д).

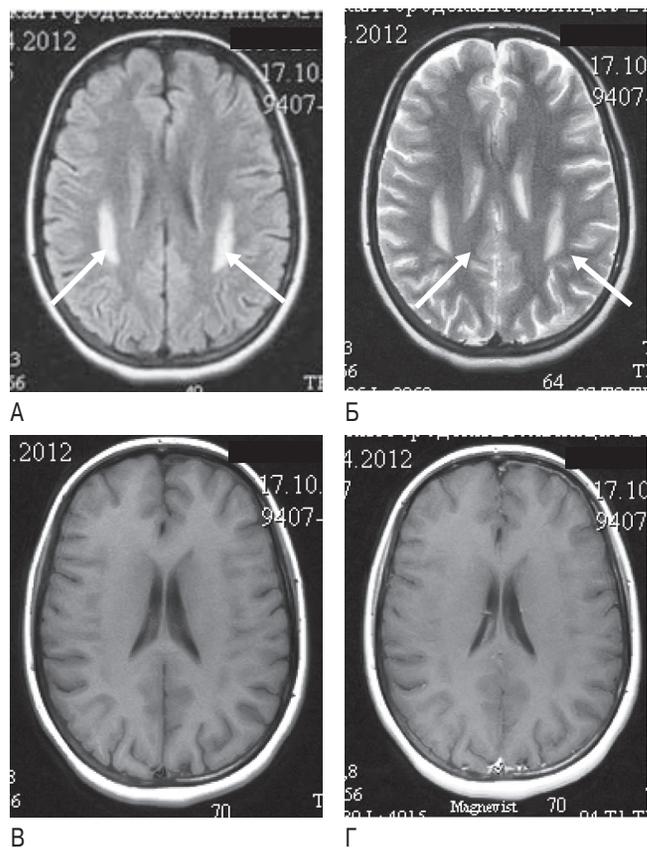


рис. 5: МРТ при ранней нейротоксической реакции.

А – режим FLAIR, Б – режим T2, В – режим T1, Г – постконтрастное МРТ-изображение.

**Клинический случай:** девочка К.Я., 16 лет. Ранняя нейротоксическая реакция в виде инсультоподобного эпизода с развитием афазии, гемипареза, судорог. Основное заболевание – ОЛЛ. На интратекальное введение высокодозного МТХ развились генерализованные судороги с последующим острым нарушением чувствительности на левой половине лица и в левой руке, нарушением речи по типу моторной афазии. На МРТ – изменения сигнала в теменно-затылочных областях (стрелки), соответствующие острой демиелинизации. Улучшение состояния с полным восстановлением движений и речи через 3 дня. В ликворе – без особенностей. Катамнез – 1,5 года. Жалоб и очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

ре НТР также описаны инсультоподобные эпизоды (рис. 5, 6), длящиеся 1–7 дней (средняя продолжительность 5,5 дней), с развитием гемипарезов, дисфазии, дезориентации, головной боли, хореоатетоза, судорог [6, 13, 30].

Патогенез НТР активно изучается: ряд авторов связывают НТР с МТХ-индуцированной недостаточностью фолиевой кислоты и повышением в крови уровня гомоцистеина [38]. На рутинной МРТ при НТР определяют фокусы демиелинизации или микроинсультов, что связано с проходящим вазоспазмом/окклюзией сосудов малого калибра. Это подтверждается при проведении диффузионно-взвешенной МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) у 44% пациентов [12, 35].

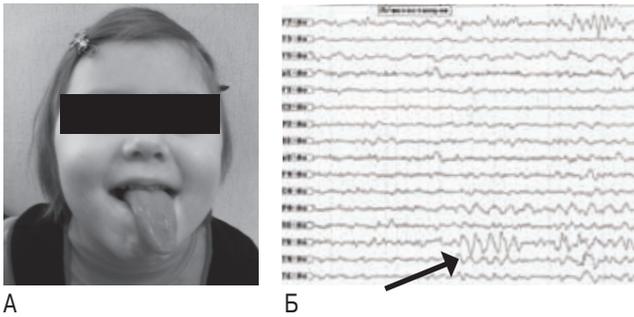


рис. 6: Девочка М.А., 5 лет. Ранняя нейротоксическая реакция в виде инсультподобного эпизода с судорогами, центральным парезом языка слева. Отсроченные речевые и поведенческие нарушения. А – вид ребенка через 15 дней после эпизода судорог; Б – электроэнцефалограмма через 11 дней после инсультподобного эпизода. Основное заболевание – ОЛЛ. На этапе индукции и поддерживающей терапии развился атонический приступ с нарушением сознания. В неврологическом статусе выявлена девиация языка влево (рис. 6А), гипотония артикуляционной мускулатуры, гиперсаливация, нарушена походка с варусно-приведенной установкой стоп, больше слева. На МРТ – легкие атрофические изменения диффузного характера. На ЭЭГ – очаговые эпилептиформные изменения в виде острых волн правой лобно-височной области (стрелка). Катамнез – 2 года. Речь нечистая, плохо выговаривает свистящие, шипящие, звуки «л», «р», имеется координаторная неловкость. Сохраняется девиация языка влево, легкая анизорефлексия с ног (S>D). Патологических знаков нет. В поведении отмечается слабый самоконтроль, снижение концентрации внимания, склонность к аффектам. Знает буквы, по слогам не читает.

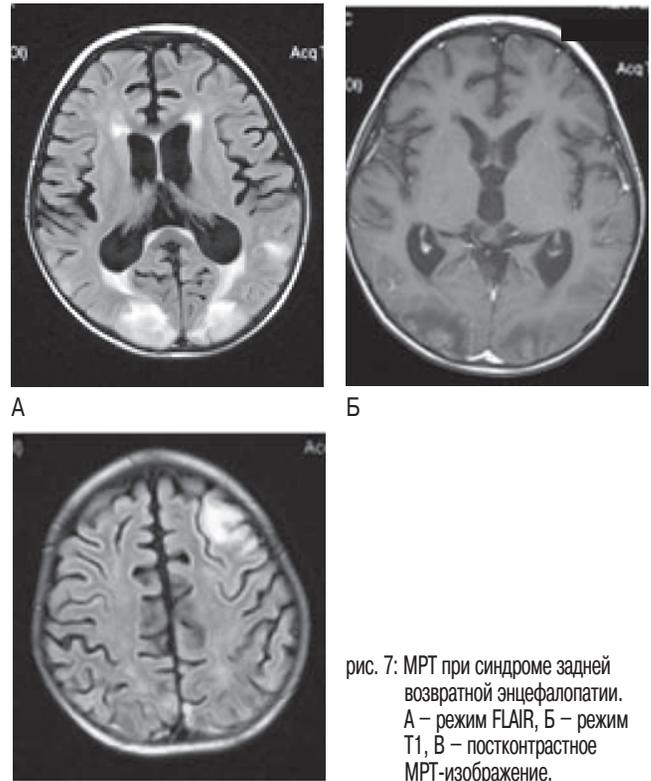


рис. 7: МРТ при синдроме задней возвратной энцефалопатии. А – режим FLAIR, Б – режим T1, В – постконтрастное МРТ-изображение.

В

**Клинический случай:** мальчик Н.А., 6 лет. Основное заболевание – ОЛЛ, 3 месяца после гаплоидентичной трансплантации костного мозга. В связи с развитием хронической реакции «трансплантант против хозяина» больной получал циклоспорин. На фоне терапии развился синдром некупируемой артериальной гипертензии (200/120 мм рт. ст.) с фокальными судорогами мимической мускулатуры. В неврологическом статусе – выраженные головные боли, угнетение сознания до 8 баллов по Шкале Комы Глазго. В ЦСЖ: цитоз – 5/3, белок – 0,15 г/л. Концентрация циклоспорина не превысила терапевтическую норму. На МРТ – изменения сигнала, соответствующие отеку в области коры левой лобной доли и в веществе затылочных долей с двух сторон.

заболеваниями составляет 12%. ЦСТ чаще развивается в верхнем сагиттальном (49,4%) и поперечном (57%) синусах [3]. Результатом развития ЦСТ являются ишемические инсульты в кортикальных и субкортикальных областях, которые на 2–3-й неделе заболевания претерпевают геморрагическую трансформацию [3, 4]. При переходе тромбоза на глубокие вены мозга развиваются двусторонние инфаркты подкорковых ядер и мозжечка [10].

Клиническая картина ЦСТ включает острую цефалгию, судороги и фокальный неврологический дефицит, соответствующий области ишемического инфаркта [3]. Возможно как спонтанное разрешение ЦСТ за счет реканализации тромба, так и катастрофическое быстрое развитие внутричерепной гипертензии [4, 5, 23]. Летальность при ЦСТ у детей составляет 10–14%, что определяется обширностью вовлечения паренхимы мозга [23, 28]. Для верификации ЦСТ (рис. 8) используют МР-веннографию и особую последова-

Синдром задней возвратной энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) – клинкорadiологический симптомокомплекс, представляющий собой сочетание острой энцефалопатии и интраскопических признаков очагового отека вещества мозга (рис. 7). PRES регистрируют чаще в кортикальных/субкортикальных областях затылочных или лобных долей, реже – в подкорковых ганглиях и стволе мозга [18, 25, 37, 40]. Патогенез PRES в настоящее время до конца не изучен. Считают, что PRES обусловлен нарушением ауторегуляции церебральных артериол на фоне артериальной гипертензии [11]. Клинически PRES проявляется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и генерализованными судорогами [12, 40]. Неврологические симптомы регрессируют быстрее интраскопических изменений: снижение церебральной перфузии может сохраняться около одного года, что подтверждено при диффузионно-взвешенной МРТ [18, 25, 37].

### 3. Неврологические осложнения, связанные с нарушением гемостаза

Частота развития коагулопатии у больных с ОЛЛ на фоне химиотерапии составляет 1,1–7% и обусловлена рядом факторов, основными из которых являются гиперлейкоцитоз, обезвоживание, системное воспаление [10, 23, 28]. В 1–2% случаев коагулопатия индуцируется введением аспарагиназы [21]. По данным литературы, риск развития тромбоза церебрального синуса (ЦСТ) у больных с онкологическими

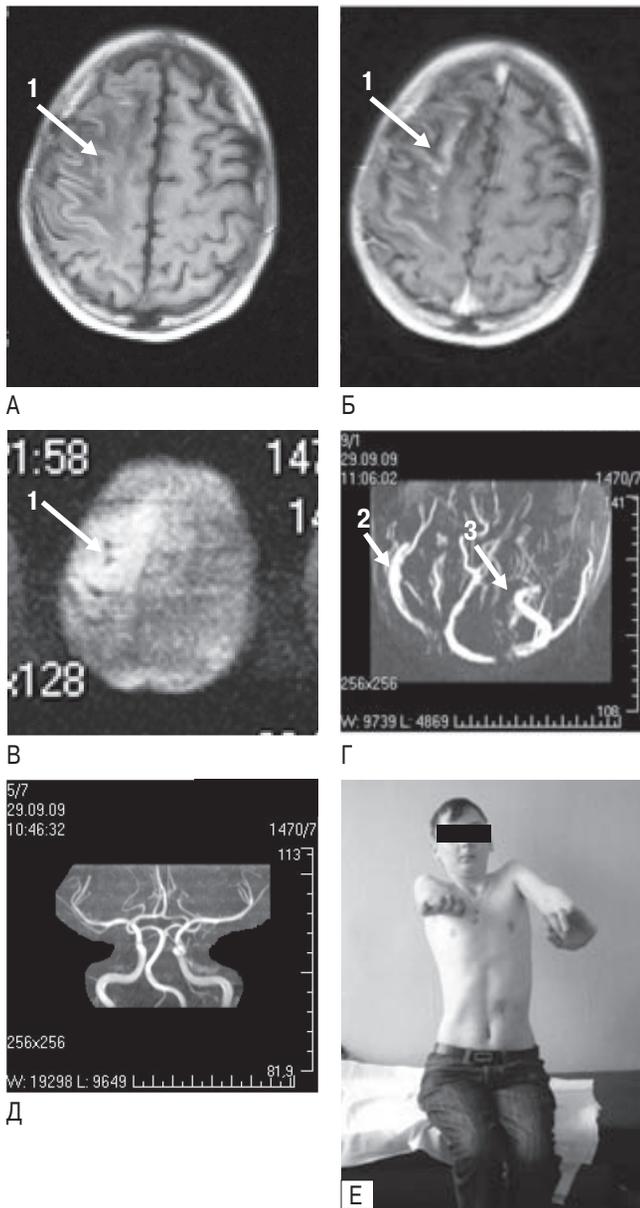


рис. 8: Мальчик Ч.В., 17 лет. Церебральный синус-тромбоз с вовлечением сагиттального и правого поперечного синусов. А – МР-изображение в режиме T1; Б – постконтрастное МР-изображение в режиме T1; В – диффузионно-взвешенное МР-изображение; Г – МР-венография; Д – МР-ангиография; Е – общий вид ребенка. Ишемический инфаркт правой гемисферы (1), нарушение кровотока в правом поперечном (2) и верхнем сагиттальном синусах (3). Основное заболевание – ОЛЛ. Поздний изолированный рецидив: нейролейкемия, менингеальная форма. Через 2 года после аллогенной неродственной трансплантации костного мозга на фоне введения аспарагиназы во сне развился эпилептический статус, в связи с чем больной переведен на ИВЛ. ЦСЖ: цитоз – 6/3, белок – 1,2 г/л, глюкоза – 5,8 мм/л. В неврологическом статусе (после купирования статусного состояния) отмечается слева.

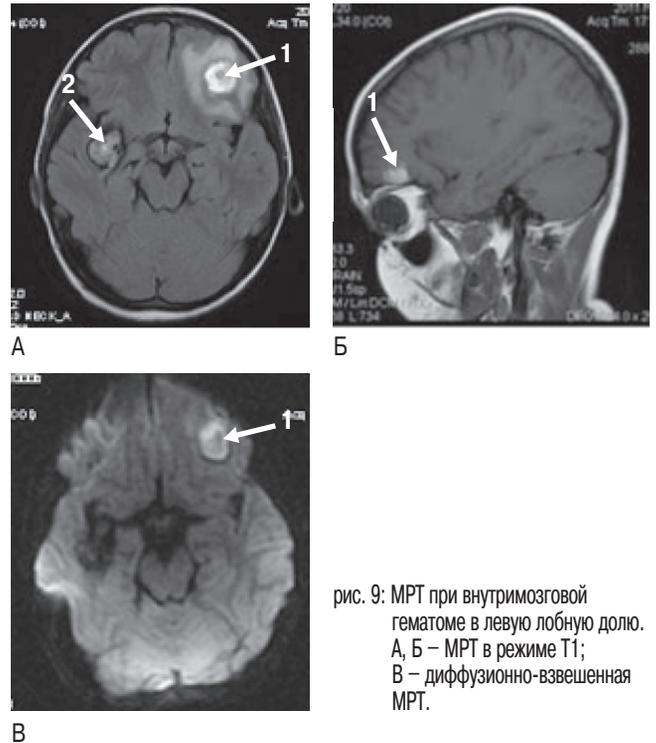


рис. 9: МРТ при внутримозговой гематоме в левую лобную долю. А, Б – МРТ в режиме T1; В – диффузионно-взвешенная МРТ.

*Клинический случай:* мальчик Г.И., 12 лет. Основное заболевание – острый бифенотипический лейкоз. Внутримозговое кровоизлияние развилось на 80-й день после родственной трансплантации костного мозга. Жалобы на интенсивную головную боль. В неврологическом статусе – положительные симптом Кернига и верхний симптом Брудзинского, без очаговой патологии. На МРТ: признаки внутримозгового кровоизлияния в левой лобной области (1), кавернозная мальформация ветви средней мозговой артерии справа (2). В клиническом анализе крови – тромбоцитопения. В ЦСЖ – без патологических изменений.

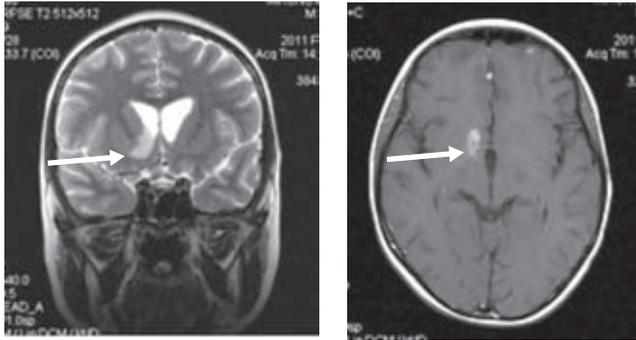
тельность МРТ – GRE T12-D FLASH, при которой снижаются артефакты от венозных синусов [19, 37]. Необходимо учитывать, что постконтрастная КТ может оказаться ложнонегативной в выявлении ЦСТ в 10–40% случаях [3, 4].

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) у больных с ОЛ встречаются с частотой 2–18% и определяются этапом химиотерапии (рис. 9). Их частота на этапе индукции достигает 33%, снижаясь до 5% при постиндукционной химиотерапии [13, 25].

#### 4. Неврологические осложнения, обусловленные инфекционными процессами

Риск развития оппортунистических инфекций (рис. 10) связан как с самой лейкоемией, так и с химиотерапией, вызывающей состояние длительной миело/иммуносупрессии. Выраженность и длительность фебрильной нейтропении зачастую является индикатором текущей инфекции [25, 33].

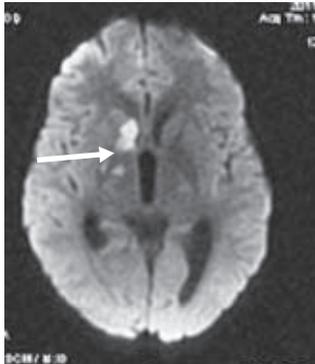
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) представляет собой хроническую демиелинизирующую энцефало-



А

Б

рис. 10: МРТ при менингоэнцефалите, вызванном *Pseudomonas aeruginosa*. Представлены МР-изображения очаговых изменений в правой гемисфере в проекции подкорковых ядер (хвостатое ядро, внутренняя капсула, таламус).  
А – режим Т2; Б – режим Т1 с контрастным усилением; В – диффузионно-взвешенное МРТ-изображение.



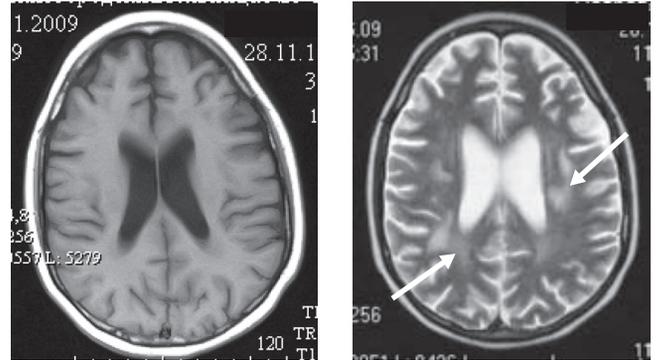
В

**Клинический случай:** мальчик И.В., 11 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. Через 2 недели после начала индукционной терапии появились жалобы на лихорадку, сильную головную боль, рвоту. При неврологическом обследовании выявлены менингеальные симптомы, тетрапарез, парез III, VI, VII, XII черепных нервов, угнетение сознания до 9 баллов по Шкале комы Глазго. Через 4 дня – развитие фокальных судорог с вовлечением левой руки. ЦСЖ: цитоз – 4000/3, нейтрофилы – 98%, белок – 2,5 г/л, глюкоза 2,29 – мм/л. При микробиологическом исследовании – положительный рост культуры *Pseudomonas Aeruginosa*. При МРТ выявлены очаговые изменения в области подкорковых ганглиев справа (стрелки).

патию вирусной этиологии с преимущественным поражением олигодендроцитов [9]. Диффузионно-взвешенная МРТ и МР-трактография (рис. 11) используются для определения активности процесса. Определенное значение может иметь и КТ (рис. 12). Диагноз устанавливают на основе ДНК к JC-вирусу в ЦСЖ или при биопсии [14, 32].

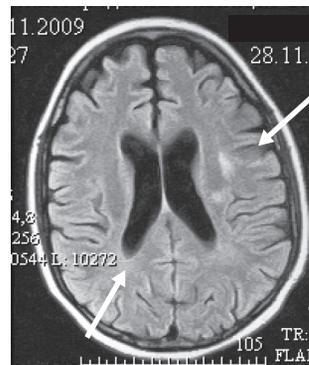
### 5. Неврологические осложнения, связанные с проведением крианиального облучения

Лучевую терапию (ЛТ) назначают 5–25% пациентам группы высокого риска при ОЛЛ [25, 42]. Она может осложниться прогрессирующей постлучевой лейкоэнцефалопатией, минерализационной ангиопатией, оппортунистической инфекцией (бактериальной или грибковой), некротизирующей постлучевой энцефалопатией, миелопатией, развитием вторичных опухолей [41]. В зависимости от срока развития различают раннюю (рис. 13) и позднюю постлучевую энцефалопатию (ПЛЭ). ПЛЭ развивается в



А

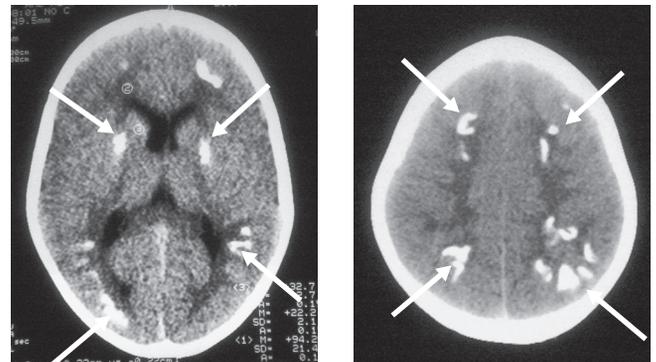
Б



В

рис. 11: МРТ при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. А – режим Т1, Б – режим Т2, В – режим FLAIR.

**Клинический случай:** мальчик П.В., 14 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. На этапе поддерживающей терапии развился судорожный приступ с симптомом афазии, дизартрии, нарушением механики дыхания. В неврологическом статусе – общемозговая симптоматика, ребенок в сознании. При МРТ – множественные очаги изменения сигнала в белом веществе обоих полушарий (стрелки). Заболевание имело волнообразное течение с прогрессирующим течением. Смерть наступила через 1,5 года от внезапной остановки дыхания.



А

Б

рис. 12: КТ при цитомегаловирусном энцефалите (исход заболевания).

**Клинический случай:** мальчик К.Я., 5 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. При проведении поддерживающей терапии отмечались повторные эпизоды глубокой депрессии кроветворения. Методом полимеразной цепной реакции в костном мозге и ликворе выявлен вирус цитомегаловируса. Многократно регистрировали полиморфные судороги: эпизоды возбуждения, сопровождавшиеся острой атаксией и гиперсаливацией, потеря сознания. Катамнез – 3 года. У ребенка выявляются когнитивные и поведенческие нарушения – расторможенность, гиперактивность, нарушение памяти и внимания. Речь невнятная, односложная. На КТ – множественные гиперденсивные очаговые изменения в области церебральных сосудов базальных ганглиев, таламуса, белого и серого вещества больших полушарий (стрелки).

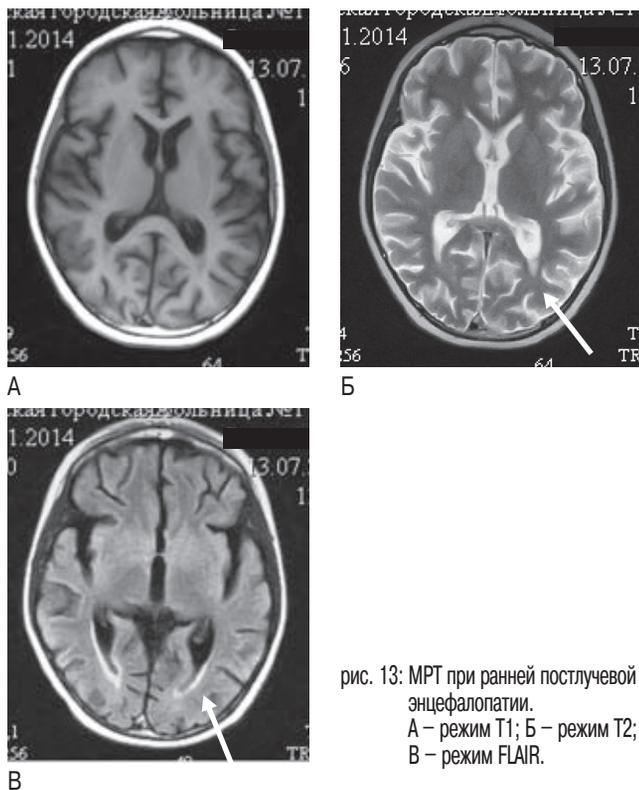


рис. 13: МРТ при ранней постлучевой энцефалопатии.  
А – режим T1; Б – режим T2;  
Б' – режим FLAIR.

**Клинический случай:** Мальчик Ф.Я., 7 лет. Основное заболевание – ОЛЛ. После интенсивного курса химиотерапии ребенку назначена лучевая терапия в суммарной дозе 12 Грей. После лучевой терапии и введения триплета отмечали многократную рвоту, головную боль. Через 47 дней ребенок поступил в стационар с жалобами на сонливость и лихорадку. В ЦСЖ: цитоз – 2/3 клеток за счет лимфоцитов, белок – 0,15 г/л. Гормональная терапия улучшила состояние. При МРТ выявлены изменения сигнала, соответствующие демиелинизации в перивентрикулярном веществе задних отделов больших полушарий (стрелки). При попытке отмены стероидов развился рецидив лихорадки. Общая длительность приема стероидов составила более 3 месяцев.

среднем через 45 дней после окончания ЛТ и проявляется повышенной сонливостью, фебрильной лихорадкой. В отдаленном периоде развиваются нарушение восприятия, памяти, дезадаптация. На МРТ выявляют диффузную демиелинизацию с преимущественным вовлечением белого вещества субкортикальных отделов [41].

### 6. Отдаленные последствия химиотерапии

Через 2–3 года после окончания лечения ОЛ у 2–3% детей могут диагностировать лейкоэнцефалопатию. Данное состояние характеризуется преимущественным вовлечением пирамидного тракта или мозжечка, выявляются когнитивные или поведенческие нарушения, вероятен риск развития эпилепсии [1, 6, 17, 20]. Тяжесть лейкоэнцефалопатии соответствует обширности поражения белого вещества и коррелирует с удлинением времени релаксации в режимах T1 и T2 МРТ [27].

С помощью диффузионно-тензорной МРТ изучены проводящие пути, наиболее подверженные повреждению: чаще изменения выявляют в переднем, верхнем, заднем трактах лучистого венца и верхнем продольном пучке, которые связаны с когнитивными функциями [33]. МРС признается самым чувствительным в выявлении отдаленных последствий химиотерапии: уменьшение соотношений NAA/Cr и Cho/Cr встречается в течение 6–12 лет у 31% детей, получавших криоабляцию и химиотерапию [34].

Возможное развитие рецидивов и отсроченных осложнений со стороны ЦНС определяет необходимость в неврологическом наблюдении детей с ОЛЛ в течение 5 лет после окончания лечения с кратностью один раз в 6 месяцев [39, 41].

## Список литературы

1. Вильчевская Е.В. Поздние осложнения профилактики нейрорлейкемии для нервной системы детей с острым лимфобластным лейкозом. Укр. журн. гематол. Трансфузиол. 2002; 4: 25–29.
2. Зильбер Л.А. Об изучении этиологии и иммунологии опухолей. Вопр. онкол. 2005; 2: 148–153.
3. Чучин М.Ю., Ушакова Л.В. Тромбоз церебральных синусов отогенной природы в практике детского невролога. Педиатрия 2009; 6: 55–60.
4. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J. et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995; 13: 1800–1816.
5. Caruso V., Iacoviello L., Di Castelnuovo A. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood 2006; 108: 2216–2222.
6. Castelli R., Ferrari B., Corelezzi A. Thromboembolic complications in malignant haematological disorders. Curr. Vasc. Pharmacol. 2010; 8: 482–494.
7. Chamberlain M.C. Leukemia and the nervous system. Medicine Current Oncology Reports. Cancer Neurology in Clinical Practice. 2008. Part VII: 555–565.
8. Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. Oncologist 2008; 9: 967–977.
9. Ficek K., Blamek S., Sygula D. et al. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. Acta Neurochir. Suppl. 2010; 106: 195–197.
10. Hernández B., Dronda F., Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Expert Opin. Pharmacother. 2009; 3: 403–416.
11. Hopkins T.J., Raducan V., Sioutos N. Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess/epidural mass with acute cauda equina syndrome. A case report. Spine 1993; 18: 774–778.
12. Horowitz N., Brenner B. Thrombophilia and cancer. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008; 3-4: 131–136.

13. Ishimori M.L., Pressman B.D., Wallace D.J., Weisman M.H. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007; 16: 436–443.
14. Kobayashi Y., Takahashi S., Mizuno T. et al. Acute promyelocytic leukemia with CNS leukemia – a report of two cases. *Gan. No Rinsh.* 1988; 34: 1153–1158.
15. Küker W., Bader P., Herrlinger U. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J. Neuro-Oncology* 2005; 73: 47–49.
16. Kun L.E. Leukemias in children. *Pediatr. Rad. Oncol.* 2007; 7: 15–39.
17. Kuroda Y., Kosugi M. Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nippon Rinsho* 2007; 8: 1501–1505.
18. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 49: 873–888.
19. Laningham F.H., Kun L.E., Wilburn R.E. et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* 2007; 11: 873–888.
20. Mandrell B.N. The genetic profile and monitoring of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *J. Pediatr. Nurs.* 2009; 24: 173–178.
21. Mennes M., Stiers P., Vandenbussche E. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44: 478–486.
22. Morris E.B., Laningham F.H., Sandlund J.T., Khan R.B. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr. Blood Cancer* 2007; 48: 152–159.
23. Newton H.B., Jolesz F.A. Handbook of neuro-oncology neuroimaging. Elsevier Science & Technology Books, 2007.
24. Peterson B.A., Brunning R.D., Bloomfield C.D. et al. CNS involvement in acute nonlymphocytic leukemia: a prospective study of adults in remission. *Am. J. Med.* 1987; 83: 464–470.
25. Phipps S., Rai S.N., Leung W.H. et al. Cognitive and academic consequences of stem-cell transplantation in children. *J. Clin. Oncol.* 2008; 20/26 (12): 2027–2033.
26. Piatkowska-Jakubas B., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. et al. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 664–669.
27. Porto L., Kieslich M., Schwabe D. Central nervous system imaging in childhood leukaemia. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2082–2090.
28. Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer J. Clinicians* 2006; 7: 1548–1554.
29. Priest J.R., Ramsay N.K., Latchaw R.E. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating early therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer J. Clinicians.* 2006; 7: 1548–1554.
30. Pui C.H., Campana D., Pei D. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2730–2741.
31. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 166–178.
32. Ravandi F., Cortes J., Estrov Z. et al. CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2002; 26: 643–649.
33. Reddick W.E., Laningham F.H., Glass J.O. et al. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neuroradiology* 2007; 49: 889–904.
34. Sagduyu A., Sirin H., Mulayim S. et al. Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 254–260.
35. Sandovala C., Kutschera M., Jayabosea S., Tennerb M. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 1887–1890.
36. Santoro N., Giordano P., Del Vecchio G.C. et al. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 153–157.
37. Schmiegelow K., Vestergaard T., Nielsen S. M., Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. *Leukemia* 2008; 22: 2137–2141.
38. Shah R., Bag A.K., Chapman P. R., Curé J.K. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin. Radiol.* 2010; 65: 431–439.
39. Skoczeń S., Balwierz W., Krocčka S. Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Przegl. Lek.* 2004; 61 (Suppl. 2): 76–80.
40. Skoczeń S., Balwierz W., Krocčka S. et al. Late neurological complications after termination of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Lek.* 2004; 61 (Suppl. 2): 76–80.
41. Skórzewska A., Bidziński A. Changes in hippocampal amino acid concentrations after chronic administration of corticosterone. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 763–772.
42. Stanulla M., Schaffeler E., Arens S. et al. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Hematol.* 2005; 81: 39–44.
43. Steffen-Smith E.A., Wolters P.L., Albert P.S. et al. Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy. *Childs Nerv. Syst.* 2008; 24: 807–813.
44. Surapaneni U.R., Cortes J.E., Thomas D. et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. The best summary of outcome in adult patients with leukemic meningitis treated at a single institution. *Cancer* 2002; Apr. 16(4): 773–780.
45. Taub J.W., Ge Y. The prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lymphoma* 2004; 45: 19–25.
46. Ulu E.M., Töre H.G., Bayrak A. et al. MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. *Diagn. Interv. Radiol.* 2009; 15: 86–92.
47. Unal S., Varan A., Yalcin B. Evaluation of thrombotic children with malignancy. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 395–399.
48. von der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer* 2008; Apr. 16(4): 339–345.
49. Won S.C., Han J.W., Choi S.Y., Lyu C.J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31: 505–508.
50. Wong C.S., A. J. Van der Kogel. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol. Interv.* 2004; 4: 273–284.
51. Yeoh E.J., Ross E., Shurtleff S.A. et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133–143.
52. Zuccoli G., Pipitone N., De Carli N., et al. Acute spinal cord compression due to epidural lipomatosis complicated by an abscess: magnetic resonance and pathology findings. *Eur. Spine J.* 2010; 19 (Suppl.2): 216–219.

## Neurological complications in acute leukemia in children

L.M. Shchugareva, A.S. Iova, O.V. Ivanova, E.G. Boychenko, I.A. Garbuzova, N.V. Stancheva,  
S.N. Bondarenko, T.A. Khutornaya, L.S. Zubarovskaya

*North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov;  
Municipal Hospital for Children № 1;  
Institute of Pediatric Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva,  
Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov (Saint-Petersburg)*

**Keywords:** acute leukemia, children, neurological complications, neuroimaging.

The success of treatment of acute leukemia in children is determined by the biological type of the disorder, the volume of the tumor mass, extramedullary manifestations and toxic complications resulting from chemotherapy. Analysis of risk

factors, clinical data and neuroimaging may help to clarify the cause of the pathology of the central nervous system and to select the optimal method of treatment.

**Контактный адрес:** Шугарева Людмила Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. детской невропатологии и нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, врач-невролог Детской городской больницы № 1. 198205 Санкт-Петербург, улица Авангардная, д. 14. Email: neurodoctor@mail.ru

Иова А.С. – зав. каф. детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ;

Иванова О.В. – врач лучевой диагностики Детской городской больницы №1;

Бойченко Э.Г. – зав. отд. лейкозов и химиотерапии Детской городской больницы №1;

Гарбузова И.А. – врач-гематолог отд. лейкозов и химиотерапии Детской городской больницы №1;

Станчева Н.В. – зав. отд. трансплантации костного мозга для детей Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Бондаренко С.Н. – рук. взрослого отделения трансплантации костного мозга Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Хуторная Т.А. – асп. каф. детской невропатологии и нейрохирургии СЗГМУ, врач-невролог отд. трансплантации костного мозга для детей Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ;

Зубаровская Л.С. – проф. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.