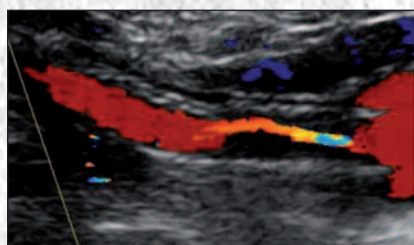
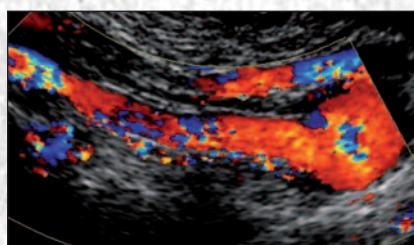


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

2



## Оригинальные статьи

---

### *Клиническая неврология*

Стентирование позвоночных артерий  
Оценка равновесия и устойчивости при инсульте  
Артериальная гипертония и начальные проявления  
цереброваскулярной патологии  
Электроретинография и оптическая когерентная томография  
при оптическом неврите

### *Экспериментальная неврология*

Антиамнестический эффект дихолина сукцината  
на экспериментальных моделях амнезии

## Технологии

---

Новый метод исследования кинестетической чувствительности

## Клинический разбор

---

Неврологический дебют неходжкинской лимфомы  
Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт

## Научный обзор

---

Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом  
D-аминокислоты при нейродегенерации

## Кафедра

---

Неврологический отдел Республиканского научно-практического  
центра неврологии и нейрохирургии МЗ Республики Беларусь

## Информация

---

День глотания и питания в Научном центре неврологии РАМН



# КОРТЕКСИН®

## Работу мозга — в здоровое русло



### Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.

Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



Телефон горячей линии:  
**8-800-333-43-76**  
(звонок по России бесплатный)

[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)





## Главный редактор

З.А. Суслина — академик РАН

## Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — д.м.н.,  
проф.

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

## 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 и РАМН  
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. Кадыков — д.м.н., проф.  
В.Н. Корниенко — д.м.н., проф.,  
академик РАН  
М.М. Танашян — д.м.н., проф.

## 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 РАМН  
М.М. Одинак — д.м.н., проф.,  
член-корреспондент РАМН  
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. Хаспеков — 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 РАМН  
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 Z.A. Suslina — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences

## Vice Editors

Professor S.N. Illarioshkin — D.Med.Sci

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

## 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 and corresponding  
member of the Russian Academy  
of Medical 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  
Professor M.M. Tanashyan — D.Med.Sci

## Editorial Council

Professor G.N. Belskaya — D.Med.Sci  
Professor M.F. Ismagilov — D.Med.Sci  
Professor L.B. Likhтерman — D.Med.Sci  
Professor K.V. Lyadov — D.Med.Sci,  
corresponding member of the Russian  
Academy of Medical Sciences  
Professor M.M. Odinak — corresponding  
member of the Russian Academy  
of Medical 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. Piliipenko — D.Med.Sci  
Professor V.I. Skvortsova — D.Med.Sci,  
corresponding member of the Russian  
Academy of Medical 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. № 2 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 Новолодомосковский 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: фрагменты рис. 1 (Г, Д) из статьи А.О. Четчина, С.И. Скрылева, А.Ю. Кощева и др. (с. 7)

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

5

#### Клиническая неврология

Стенты с лекарственным покрытием в лечении стеноза проксимального сегмента позвоночных артерий

*А.О. Чететкин, С.И. Скрылев, А.Ю. Кощеев, В.Л. Щипакин, А.В. Красников, З.А. Суслина* –  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

---

Объективизация нарушений равновесия и устойчивости у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде

12

*М.В. Романова, О.В. Кубряк, Е.В. Исакова, С.С. Гроховский, С.В. Котов – МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН; Исследовательский центр «МЕРА» (Москва)*

---

Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии

16

*Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева, Г.В. Горностаева, М.Е. Прокопович, Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, М.А. Кравченко, З.А. Суслина* – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России (Москва)

---

Демиелинизирующий оптический неврит: корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии

22

*В.В. Нероев, Е.К. Елисеева, М.В. Зуева, В.С. Лысенко, М.Н. Захарова, И.В. Цапенко, Н.А. Семенова, Т.О. Симанив* – ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

---

#### Экспериментальная неврология

27

Антиамнестический эффект дихолина сукцината на моделях амнезии у крыс, вызванной введением скополамина или действием максимального электрошока

*А.К. Сариев, В.М. Рычихин, Д.А. Абаимов* – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН (Москва)

---

**Технологии** 31**Новый метод исследования кинестетической чувствительности в неврологии**

*С.А. Гордеев, С.Г. Воронин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва); Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет) (Челябинск)*

---

**Клинический разбор** 37**Неврологический дебют неходжкинской лимфомы: сложности диагностики**

*Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова, В.Ф. Туник, В.К. Долганюк, Н.А. Галлямова, Э.Н. Закирова, Е.В. Первушина – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (Уфа)*

---

**Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт** 41

*М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России (Москва)*

---

**Научный обзор** 46**Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом**

*О.А. Тихоновская, А.Ю. Пинчук, В.М. Алифирова, Н.Ф. Мусина – Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Томск)*

---

**Роль D-аминокислот в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и при нормальном старении** 51

*А.В. Червяков, М.Н. Захарова, Н.Б. Пестов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва)*

---

**Кафедра** 59**Неврологический отдел Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии МЗ Республики Беларусь**

*С.А. Лихачев*

---

**Информация** 66**День глотания и питания в Научном центре неврологии РАМН**



1949–2014

Ушел из жизни человек ярчайшего творческого дарования, один из лидеров российской неврологии, выдающийся организатор науки, удивительно цельная личность и по-настоящему красивая женщина. О таких людях говорят: гордость страны.

Вся научная и врачебная деятельность Зинаиды Александровны была неразрывно связана с Институтом (Центром) неврологии, в который она пришла в 1973 г. по окончании с отличием 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. После обучения в клинической ординатуре и аспирантуре З.А. Суслина осталась работать в Институте в качестве младшего, а затем старшего научного сотрудника. В 1985–1988 гг. была руководителем научно-консультативного отделения, а в 1988 г. возглавила созданное ею первое в стране специализированное отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии. С 1991 по 2003 г. – заместитель директора, а с 2003 г. – директор НИИ (Научного центра) неврологии РАМН.

З.А. Суслина – создатель нового научного направления, связанного с изучением системы гемостаза и гемореологии при цереброваскулярных заболеваниях. Приоритетные исследования, выполненные ею в рамках концепции гетерогенности ишемического инсульта, неврологических аспектов артериальной гипертонии и проблем кардионеврологии, значительно расширили представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Внедрение полученных результатов о роли кардиальных нарушений в патогенезе и течении ишемического инсульта позволило существенно улучшить непосредственный исход заболевания, а также прогноз жизни пациентов и профилактику инсульта в масштабах страны. З.А. Суслина была признанным авторитетом в разработке научных основ клинических исследований лекарственных средств, активным участником создания ряда новых отечественных лекарственных препаратов, нашедших широкое применение в неврологической практике.

Делом всей жизни Зинаиды Александровны стало укрепление и развитие Научного центра неврологии, который она

22 июня 2014 г. в расцвете сил скоропостижно скончалась директор Научного центра неврологии, академик РАН, лауреат премий Правительства РФ, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный редактор журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

**ЗИНАИДА АЛЕКСАНДРОВНА СУСЛИНА**

считала своим домом. Ей удалось не только достойно продолжить традиции, заложенные ее выдающимися учителями Е.В. Шмидтом и Н.В. Верещагиным, но и придать Центру новый импульс динамичного развития, объединив уникальный коллектив специалистов клинического и фундаментального профиля и создав основу для поступательного развития нейронаук в нашей стране. Велики заслуги З.А. Суслиной в качестве академика-секретаря Отделения клинической медицины РАМН, зав. кафедрой нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ и курса нервных болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, председателя и активнейшего участника большого числа межведомственных комиссий и ассоциаций, занимающихся вопросами организации научных исследований в Российской Федерации.

Зинаида Александровна всегда остро чувствовала вызовы времени, искренне любила жизнь и людей, умела создать вокруг себя неповторимую атмосферу порядочности, ответственности за порученное дело, взаимного уважения.

Все, кто близко знал Зинаиду Александровну, благодарны судьбе за то, что она была в их жизни. Светлый образ Зинаиды Александровны СУСЛИНОЙ навсегда останется в нашей памяти и в сердце.

**Коллектив сотрудников Научного центра неврологии РАМН**



# Стенты с лекарственным покрытием в лечении стеноза проксимального сегмента позвоночных артерий

А.О. Четкин, С.И. Скрылев, А.Ю. Кошеев, В.Л. Щипакин, А.В. Красников, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Цель работы – оценить эффективность эндоваскулярного лечения при установке стентов с лекарственным покрытием у больных с атеросклеротическим стенозом проксимального сегмента позвоночной артерии (ПА). Тридцати двум пациентам (61±10 лет) имплантировали 35 стентов (у 3 больных с двух сторон), покрытых сиролимусом и такролимусом. Симптомы ишемии в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) имели 27 больных (84%). В послеоперационном периоде все пациенты получали двойную антиагрегационную терапию. Технический успех был достигнут в 89% случаев. В периоперационном периоде не наблюдали ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркта миокарда или летального исхода. По данным дуплексного сканирования, стенты были полностью проходимы. В отдаленном послеоперационном периоде обследовано 29 (91%) пациентов, которым было имплантировано 32 стента. Средний срок динамического наблюдения составил 9,5 мес. ОНМК в ВБС не зафиксировано ни у одного пациента. Рецидив симптомов вертебрально-базиллярной недостаточности отмечен у 3 больных. Нарушение проходимости стента выявлено в 16 (50%) ПА у 15 пациентов, которое у 12 (80%) из них имело асимптомное течение. Рестеноз ≥50% (n=13) и реокклюзия (n=3) стента чаще встречались при имплантации стентов, покрытых такролимусом, по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом: в 10 (71%) из 14 наблюдений против 6 (33%) из 18 случаев соответственно (p=0,1794). Повреждение целостности стента наблюдали в 2 ПА (6%), что сопровождалось рестенозом. Частота рестенозов преобладала у лиц мужского пола (p=0,0173). Таким образом, стентирование экстракраниального отдела ПА является безопасной процедурой с хорошим клиническим эффектом. Установка стентов с лекарственным покрытием не решает проблемы снижения высокой частоты развития рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** стеноз позвоночной артерии, эндоваскулярное лечение, стенты с лекарственным покрытием, рестеноз.

## Введение

Крупные исследования по изучению инсульта показали, что до 30% цереброваскулярных ишемических событий происходят в ВБС, причиной которых примерно в 20% случаев является атеросклеротический стеноз проксимального сегмента ПА [6, 18, 22, 28, 31].

При неэффективности оптимальной медикаментозной терапии у больных со стенозом ПА рассматривается вопрос о проведении реваскуляризирующей операции. Эндоваскулярное лечение в последние годы стало выгодной альтернативой открытым хирургическим операциям, так как является малоинвазивным видом вмешательства с низким периоперационным риском развития осложнений и хорошим клиническим эффектом [5, 13, 25]. Однако высокая частота развития рестеноза при стентировании (до 52%) является главной проблемой отдаленного послеоперационного периода [5], в связи с чем в последние годы стали активно использоваться стенты с лекарственным покрытием (СЛП), обладающие антипролиферативным эффектом на гладкомышечные клетки и хорошо зарекомендовавшие себя в кардиологической практике в лечении стенозов коронарных артерий [2]. Вместе с тем накопленный мировой опыт в лечении стенозов ПА с помощью полимерных стентов, выделяющих лекарства, пока явно недостаточен, а полученные данные весьма противоречивы (частота рестеноза варьирует от 0

до 63%) и требуют дальнейшего изучения [8, 14, 16, 19, 20, 30]. Поэтому целью данной работы стала оценка эффективности лечения атеросклеротического поражения проксимального сегмента ПА при имплантации СЛП.

## Пациенты и методы

В исследование вошли 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин), которым было проведено стентирование проксимального сегмента ПА (в период с января 2010 г. по сентябрь 2012 г.). Средний возраст больных составил 61±10 лет (от 47 до 82 лет).

Объем исследования до операции включал оценку неврологического статуса, дуплексное сканирование (ДС) ветвей дуги аорты, магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга для верификации очаговых ишемических изменений и диагностическую церебральную ангиографию (непосредственно перед вмешательством). Степень стеноза ПА на ангиограммах до и сразу после стентирования рассчитывалась методом NASCET.

Симптомы ишемии в ВБС имели 27 пациентов (84%), из которых ОНМК в указанном бассейне перенесли 11 чел. (41%). Не имели симптомов ишемии в ВБС 5 (16%) больных, однако 4 из них перенесли ОНМК в каротидном бассейне. Во всех случаях инсульт носил неинвалидизирующий характер. Согласно модифицированной шкале



Рэнкина, 0 баллов имели 22 человека (69%), 1 балл – 7 больных (22%) и 2 балла – 3 пациента (9%).

Во всех случаях атеросклероз был причиной формирования стеноза проксимального сегмента ПА. Показаниями к проведению операции были: 1) стеноз ПА  $\geq 60\%$  при отсутствии эффекта от проводимой оптимальной медикаментозной терапии, по крайней мере, последние 3 мес; 2) стеноз ПА  $\geq 70\%$  у пациентов без клинических проявлений ишемии в ВБС при наличии окклюзии или стеноза противоположной ПА.

Всего было установлено 35 коронарных баллонрасширяющихся стента (у 3 пациентов с двух сторон), покрытых сиролимусом или такролимусом: Sirolimus-Eluting Coronary Stent System (Lepu Medical Technology) и OPTIMA Tacrolimus-Eluting CarboStent (Sorin Biomedica Cardio). Из них в 34 случаях (97%) – в устье ПА и в одном случае – в проксимальном сегменте вне устья. Данные об оперированной области ПА и стентах представлены в табл. 1.

таблица 1: Характеристика оперируемой ПА и имплантированных стентов.

Диаметр ПА	3,5±0,6 мм (от 2,7 до 4,4 мм)
Средняя степень стеноза	77±9%
Поверхность атеросклеротической бляшки	- ровная, n=34 (97%) - неровная, n=1 (3%)
Средняя протяженность атеросклеротической бляшки	7 [6; 9] мм
Гемодинамически незначимая извитость в области операции	n=21 (60%)
Правая ПА	n=14
Левая ПА	n=21
Sirolimus-Eluting Coronary Stent	n=20
Tacrolimus-Eluting CarboStent	n=15
Длина стента	23-25 мм
Ширина стента	3,5-4,0 мм

До проведения процедуры от всех больных было получено информированное согласие, а само исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Эндоваскулярные процедуры во всех случаях выполнялись под местной анестезией трансфеморальным доступом. Установка стента с послеоперационным стенозом менее 20% расценивался как технический успех операции.

До (за 3 дня до операции) и после проведения эндоваскулярного вмешательства пациенты получали двойную дезагрегантную терапию в виде приема клопидогрела 75 мг/сут и аспирина (Тромбо Асс) 100 мг/сут. Помимо этого, после операции пациентам проводилась медикаментозная терапия в соответствии с текущими стандартами медицинской помощи, включая лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета. Для профилактики тромбоэмболических осложнений во

время стентирования проводилась антикоагулянтная терапия, которая включала в себя болюсное внутривенное введение нефракционированного гепарина в дозе от 5000 до 10000 ЕД с последующим дополнительным введением гепарина до достижения активированного времени свертывания более 250 с.

В раннем и отдаленном послеоперационных периодах проводили клинико-неврологический осмотр и ультразвуковое исследование ПА. В периоперационном периоде учитывали частоту развития ОНМК, инфаркта миокарда и летального исхода. В отдаленном послеоперационном периоде регистрировали ОНМК в ВБС, динамику вертебрально-базиллярной недостаточности (ВБН), частоту рестенозов (повторное сужение сосуда в стенте  $\geq 50\%$ ) и реокклюзий. Диагностика рестеноза при ультразвуковом исследовании основывалась на сочетании выраженного дефекта окрашивания просвета стента в режиме цветового доплеровского картирования с aliasing-эффектом, локальном повышении систолической скорости кровотока в стенте  $\geq 120$  см/с, регистрации турбулентности потока дистальнее стента в первом сегменте при отношении систолической скорости кровотока в стенте к таковой в первом сегменте более 2,2 и выраженном изменении указанных гемодинамических показателей по сравнению с обследованием, проведенным в раннем послеоперационном периоде. Диагноз окклюзии ПА основывался на отсутствии регистрации кровотока в просвете стента. При анализе полученных гемодинамических показателей кровотока в ПА учитывали исходные данные, зафиксированные непосредственно после операции, а также степень проходимости сонных артерий и противоположной ПА.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc. США). Статистически достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Эндоваскулярное вмешательство имело технический успех в 89% (n=31) случаев. В 4 ПА (11%) остаточный стеноз составил от 22 до 36%. Адекватное позиционирование стента относительно зоны атеросклеротического поражения диагностировано во всех наблюдениях. Гемодинамически незначимая извитость в области оперативного вмешательства полностью устранена в 8 (38%) случаях, уменьшилась степень ее выраженности в 12 (57%) случаях и осталась без изменений в 1 (5%) случае.

В интра- и раннем послеоперационном периоде не было ни единого случая ОНМК, инфаркта миокарда либо летального исхода. Не зарегистрировано случаев миграции стента, диссекции или перфорации сосуда. По данным ДС, установленный стент во всех наблюдениях был полностью проходим. Проксимальный конец стента заходил в подключичную артерию в среднем на 2,9 [0,7; 7] мм.

В отдаленном послеоперационном периоде обследовано 29 (91%) пациентов (19 мужчин и 10 женщин), которым было имплантировано 32 стента в ПА (12 справа и 20 слева). Средний срок динамического наблюдения составил 9,5 мес (от 3 до 34 мес), в течение которого ОНМК в ВБС не зафиксировано ни у одного пациента. Среди симптомных больных (n=24) операция привела к регрессу клинических



таблица 2: Частота развития рестеноза и реокклюзии стента по данным ультразвукового исследования.

Тип стента	Рестеноз, n (%)	Реокклюзия, n (%)
Sirolimus-Eluting Coronary Stent (n=18)	6 (19%)	0 (0%)
Tacrolimus-Eluting Carbestent (n=14)	7 (22%)	3 (9%)
Итого	13 (41%)	3 (9%)

проявлений ВБН у 16 пациентов (66%), состояние осталось без динамики у 5 больных (21%) и рецидив симптомов после временного улучшения состояния зафиксирован у 3 больных (13%). Асимптомными, как до, так и после операции, оставались 5 пациентов (100%).

Нарушение проходимости стента в ПА при ДС выявлено у 15 пациентов (52%) в 16 (50%) из 32 стентов (табл. 2) и чаще выявлялось при имплантации стентов, покрытых

таблица 3: Анализ факторов, которые могли влиять на проходимость стента.

Факторы, влияющие на нарушение проходимости стента	$\chi^2$ -тест или точный тест Фишера
Пол	$p=0,0173^*$
Курение	$p=0,5869$
Сахарный диабет 2 типа	$p=0,4459$
Гиперхолестеринемия	$p=0,3832$
Ишемическая болезнь сердца	$p=0,5759$
Переменяющаяся хромота	$p=0,5348$
Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия сонных артерий	$p=0,4335$
Стеноз $\geq 50\%$ или окклюзия ветвей дуги аорты	$p=0,2999$
Тип стента	$p=0,1794$
Сторона стентирования	$p=0,3579$
Исходная извитость ПА	$p=0,3579$
Тандемный стеноз ПА	$p=0,6730$
Остаточный стеноз	$p=0,2998$
Захождение стента в подключичную артерию более 3 мм	$p=0,5000$
	<i>Манн-Уитни U-тест</i>
Возраст	$p=0,2386$
Степень исходного стеноза ПА	$p=0,7630$
Протяженность АСБ	$p=0,0734$
Диаметр ПА	$p=0,5847$
Захождение стента в подключичную артерию	$p=0,5059$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; АСБ – атеросклеротическая бляшка

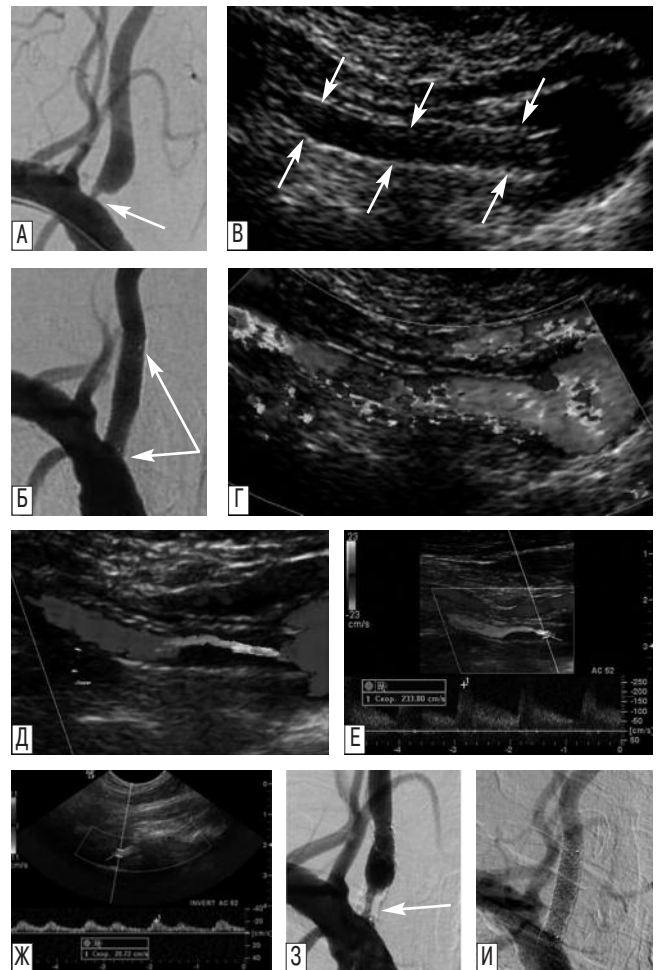


рис. 1:

А – стеноз 80% в устье правой ПА до операции (стрелкой указано место стеноза); Б – адекватно расправленный и правильно позиционированный стент (указан стрелками); В – гиперэхогенный адекватно расправленный стент в ПА, проксимальный конец которого заходит в подключичную артерию, при дуплексном сканировании в В-режиме на 2-й день после операции (указан стрелками); Г – полное окрашивание просвета стента в режиме цветового доплеровского картирования в тот же срок после операции; Д – выраженный дефект окрашивания просвета проксимальной части стента в режиме цветового доплеровского картирования (рестеноз) через 4 мес после операции; Е – локальное повышение систолической скорости кровотока до 233 см/с в области рестеноза в стенте; Ж – низкий (20 см/с) постстенотический кровоток во втором сегменте ПА; З – подтвержденный при рентген-ангиографии рестеноз в стенте через 5 мес после операции (стрелкой указано место стеноза); И – технически успешно выполненное рестентирование ПА.

такролимусом, по сравнению со стентами, покрытыми сиролимусом: в 10 (71%) из 14 случаев против 6 (33%) из 18 случаев соответственно ( $p=0,1794$ , точный тест Фишера). При ультразвуковом исследовании у пациентов с рестенозом систолическая скорость в стенте составила в среднем 177 [148; 200] см/с и отношение систолических скоростей 5,1 [3,2; 8,2].

Все случаи нарушения проходимости стента в ПА зарегистрированы в течение первого года после эндоваскуляр-

ного вмешательства. Причиной в 15 случаях (94%) была гиперплазия неоинтимы и в одном случае (6%) – локальное сжатие каркаса стента (Sirolimus-Eluting Coronary Stent). Из трех случаев реокклюзии одна диагностирована через 3 мес после проведения операции, 2 зафиксированы на 6-м и 9-м мес контрольного ДС в результате прогрессирования рестеноза, впервые обнаруженного на 3-м и 4-м мес соответственно. Наблюдение в динамике (с 12 до 18 мес) за 4 стентами с рестенозом (3 – Sirolimus-Eluting Coronary Stent и 1 – Tacrolimus-Eluting Carabostent) не показало прогрессирования степени сужения просвета стента. Не было рестеноза в стенте, установленном вне устья (1 наблюдение). Повреждение целостности стента наблюдали в 2 случаях (6%) и оба сопровождалась рестенозом (Sirolimus-Eluting Coronary Stent).

Рестентирование провели 3 пациентам с рестенозом более 75% (рис. 1). Этим больным были успешно имплантированы кобальт-хромовые стенты SKYLOR Co-Cr Stent (Invatec). Контрольное ДС, проведенное через 4 мес после повторного хирургического вмешательства, выявило выраженный рестеноз в стенте в одном наблюдении (33%).

Анализ многочисленных факторов с наличием рестеноза и реокклюзией стента (табл. 3) показал взаимосвязь лишь с полом пациентов (чаще у мужчин;  $p=0,0173$ ).

Сопоставление клинических проявлений ишемии в ВБС в отдаленный послеоперационный период с развитием рестеноза/реокклюзии ПА показало, что нарушение проходимости стента встречалось во всех представленных подгруппах: в подгруппе с регрессом клинических симптомов – у 7 (44%) из 16 пациентов, в подгруппе без изменения клинической картины заболевания – у 2 (40%) из 5 больных, в подгруппе с возобновлением клиники ВБН – у 3 (100%) из 3 больных, а также у исходно асимптомных пациентов – 3 (60%) из 5 пациентов.

## Обсуждение

В представленном исследовании показана высокая частота технического успеха (89%) при стентировании проксимального сегмента ПА и отсутствие таких клинических осложнений, как ОНМК, инфаркт миокарда, летальный исход. У большинства симптомных больных (79%) эндоваскулярное вмешательство в раннем послеоперационном периоде привело к регрессу клинических проявлений ВБН. На высокую успешность и безопасность эндоваскулярного лечения стеноза проксимального сегмента ПА в периоперационный период указывают и данные, приведенные в системном обзоре G. Antoniou et al. [5]: частота технического успеха составила 97%, транзиторных ишемических атак – 1,5%, инсульта – 0,5%, а комбинированная частота инсульт+летальность – 1,1%. В отдаленном послеоперационном периоде, по данным литературы [25], сохраняется высокая клиническая эффективность процедуры: частота инсульта и транзиторных ишемических атак в ВБС составляет 1,3% и 6,5% соответственно. В нашей работе инсультов в ВБС не наблюдали, а рецидив симптомов ВБН отмечен у 13% симптомных больных.

Вместе с тем стентирование проксимального сегмента ПА оказалось неудовлетворительным в плане долгосрочного прогноза проходимости стентов. Установка стентов без лекарственного покрытия, по данным разных авторов,

приводила к высокой частоте рестеноза в ПА, достигавшей 52% (в среднем 30%) [5, 25]. С целью предотвращения рестенозирования, наступающего вследствие гиперплазии неоинтимы, было предложено использовать СЛП, основным компонентом которых являлись препараты, способствующие уменьшению интенсивности клеточного деления – цитостатики. Наносимые на металлический каркас полимерные покрытия обеспечивают дозированное локальное выделение лекарственного вещества в зону стентированной сосудистой стенки. На лучшую проходимость стентов с антипролиферативным покрытием указывал целый ряд исследований, где проводилось сравнение с «голометаллическими» стентами при лечении стенозов коронарных артерий [17, 23, 29]. В настоящее время для

таблица 4: Результаты эндоваскулярных операций на проксимальном сегменте ПА стентами с лекарственным покрытием, по данным литературы.

Первый автор, год	N (n)	Симптомные*	Исходная степень стеноза ПА	Технический успех	Ангиографический срок наблюдения (мес)	Отсутствие симптомов ишемии в ВБС	Ангиографически выявленный рестеноз $\geq 50\%$ /реокклюзия, % (n)
H. Lugaer et al., 2004 [16]	7 (8)	100%	85%	НИ	6	71%	63% (5/8)
A. Boulos et al., 2005 [7]	6 (6)	100%	НИ	100%	3-18	100%	0% (НИ)
R. Gupta et al., 2006 [11]	27 (31)	100%	83±12%	100%	12-22	100%	7% (2/27)
P. Akins et al., 2008 [3]	5 (5)	100%	90-95%	100%	23	100%	0% (0/5)
Y. Lin et al., 2008 [14]	11 (11)	100%	86±5%	100%	18,7±8,6	100%	0% (0/2)
R. Edgell et al., 2008 [9]	5 (5)	100%	80-95%	100%	12-22	100%	0% (0/5)
Z. Vajda et al., 2009 [27]	48 (52)	НИ	62±2%	100%	7,7±0,6	100%	12% (6/52)
S. Yu et al., 2009 [32]	10 (10)	100%	67,3±11,9%	100%	12	100%	0 (0/10)
C. Ogilvy et al., 2010 [19]	15 (15)	80%	60-95%	100%	1-26	90%	17% (2/12)
M. Park et al., 2010 [20]	20 (20)	100%	66%	100%	4-48 (14,7)	90%	21% (4/19)
M. Werner et al., 2010 [30]	28 (28)	100%	68%	100%	16,0±7,8	79%	21,4% (6/28)
X. Chen et al., 2011 [8]	47 (49)	100%	71,6%	100%	16,3	96%	5,3% (2/38)
J. Fields et al., 2011 [10]	14 (14)	100%	81±6%	100%	8±4	86%	21% (3/14)
K. Raghuram et al., 2012 [21]	12 (13)	НИ	87,0±9,5	100%	12	100%	30,8% (4/13)

Примечание: N – число пациентов; n – количество оперированных сосудов; НИ – неизвестно; \* – процент пациентов с транзиторными ишемическими атаками или инсультом в ВБС

покрытия стентов применяют три группы лекарственных препаратов: сиролимус, паклитаксел и такролимус.

Проведенный нами анализ литературы показал, что частота нарушения проходимости СЛП при вмешательстве на проксимальном сегменте ПА, главным образом на устье сосуда, значительно варьирует, находясь в диапазоне от 0 до 63% (табл. 4). Наиболее неблагоприятные результаты были получены в работе Н. Lugmair et al. [16], которые первые выполнили установку СЛП при стенозе ПА в устье. При имплантации стентов, покрытых сиролимусом, через 6 мес рестенозы развились в 63%. Однако количество стентов в этом исследовании было достаточно небольшим (n=8). В последующих работах результаты оказались более обнадеживающими, и частота нарушения проходимости стента, по данным ангиографических методов, не превышала 31%. В нашей работе, несмотря на постоянный прием пациентами двойной антиагрегационной терапии, результаты оказались не столь оптимистичны: частота рестеноза/реокклюзии при среднем сроке динамического наблюдения 9,5 мес составила 50%. Причем стенты, покрытые такролимусом, показали значительно худшие результаты: 71% против 33% в стентах, выделяющих сиролимус. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить, во-первых, тем, что в нашей работе в динамике контроль за проходимостью стентов проведен практически всем пациентам (91%), а во-вторых, негативными результатами при имплантации стентов, покрытых такролимусом.

Следует отметить, что в представленных выше исследованиях (табл. 4), как правило, обследовано небольшое количество пациентов, не во всех случаях в динамике проводилась оценка проходимости стентов, практически всем пациентам устанавливались стенты, покрытые сиролимусом и паклитакселом. В большинстве случаев рестенозы диагностировались спустя 6-12 мес после эндоваскулярного вмешательства, о чем единодушно говорят ангиографические исследования, выполненные в этот период времени. Однако необходимо учитывать тот факт, что гидрофобная природа, а также низкая биосовместимость полимеров приводят к длительному заживлению, воспалению сосудистой стенки и тем самым увеличивают риск тромбоза стента в отдаленный послеоперационный период [1]. Так, в работе М. Park et al. [20] у пациента тромбоз СЛП развился через 3 года после его установки в ПА. Риск позднего тромбоза стента возрастает, когда прекращается прием двойной антиагрегационной терапии (клопидогрел и аспирин), сроки проведения которой до сих пор активно обсуждаются (от 6 мес до пожизненного приема). Таким образом, истинная частота нарушения проходимости стентов пока остается спорной.

Описаны различные факторы, которые могут влиять на развитие рестеноза в стентах: курение, сахарный диабет, малый диаметр ПА, извитость сосуда в первом сегменте, пролонгированный стеноз более 10 мм [15, 24, 26, 30, 33]. В нашем исследовании нарушение проходимости стента ассоциировалось только с полом пациентов, оно достоверно чаще встречалось у мужчин. Однако высокая частота рестеноза, вероятно, связана с гистологическими особенностями устья ПА, которое богато эластическими и гладкомышечными волокнами, что приводит к высокому обратному давлению на каркас стента [4].

Рестенозы и реокклюзии часто остаются клинически асимптомными, на что указывают большинство исследователей [5, 25], а также результаты нашей работы: только у 3 (20%) из 15 пациентов с рестенозом отмечали рецидив симптомов ВБН. Этот факт можно объяснить тем, что гладкая гиперплазированная неоинтима не обладает эмбологенной активностью атеросклеротической бляшки, а также развитием достаточного коллатерального кровообращения при постепенно прогрессирующем сужении просвета сосуда [21].

Еще одним осложнением в отдаленный послеоперационный период является повреждение целостности стента [8, 12, 30]. Степень повреждения стента была различной в зависимости от его дизайна. Вероятность повреждения стента с открытой ячейкой вероятно выше, чем с закрытой ячейкой. Это предположение находит свое подтверждение и в нашем исследовании: в обоих случаях повреждение стента регистрировали в стентах с открытой ячейкой. Это же обстоятельство, вероятно, влияло на радиальное сопротивление стента обратной силе сжатия и могло послужить причиной деформации его каркаса, что имело место в одном из наших наблюдений. Гистологические свойства устья ПА и гипермобильность в этом артериальном сегменте также могут оказывать существенное влияние как на повреждение целостности стента, так и на его радиальную устойчивость [30].

Таким образом, использование стентов с лекарственным покрытием в лечении стеноза проксимального сегмента ПА является достаточно безопасной процедурой с хорошим клиническим эффектом. Однако установка стентов с антипролиферативным покрытием не дает полной гарантии отсутствия рестеноза или реокклюзии оперированного сосуда в отдаленном послеоперационном периоде. Для снижения частоты развития нарушений проходимости стентов и понимания истинной частоты их развития требуется дальнейший поиск и совершенствование техник и материалов, а также длительный срок динамического наблюдения за достаточно большим числом оперированных пациентов.



## Список литературы

1. Зейналов Р.В., Ковальчук И.А., Громов Д.Г. и др. Стенты с биодеградируемым покрытием: состояние вопроса и перспективы. Междун. журн. интервенц. кардиол. 2011; 25: 42–46.
2. Явелов И.С. Результаты применения стентов, выделяющих лекарства, и металлических стентов без лекарственного покрытия: объединенный сетевой метаанализ. Consil. Med. 2008; 5: 116–127.
3. Akins P., Kerber C., Pakbaz R. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. J. Invasive Cardiol. 2008; 20: 14–20.
4. Albuquerque F., Fiorella D., Han P. et al. A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. Neurosurgery 2003; 53: 607–614.
5. Antoniou G., Murray D., Georgiadis G. et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in patients with proximal vertebral artery stenosis. J. Vasc. Surg. 2012; 55: 1167–1177.
6. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083–1092.
7. Boulos A., Agner C., Deshaies E. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. Neurol. Res. 2005; 27 (Suppl 1): S95–102.
8. Chen X., Huang Q., Hong B. et al. Drug-eluting stent for the treatment of symptomatic vertebral origin stenosis: Long-term results. J. Clin. Neurosci. 2011; 18: 47–51.
9. Edgell R., Yavagal D., Drazin D. et al. Treatment of vertebral artery origin stenosis with anti-proliferative drug-eluting stents. J. Neuroimaging. 2008; 20: 175–179.
10. Fields J., Petersen B., Lutsep H. et al. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. Interv. Neuroradiol. 2011; 17: 241–247.
11. Gupta R., Al-Ali F., Thomas A. et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. Stroke 2006; 37: 2562–2566.
12. Kim S., Baik M., Yoo S. et al. Stent fracture and restenosis after placement of a drug-eluting device in the vertebral artery origin and treatment with the stent-in-stent technique. Report of two cases. J. Neurosurg. 2007; 106: 907–911.
13. Kocak B., Korkmazer B., Islak C. et al. Endovascular treatment of extracranial vertebral artery stenosis. World. J. Radiol. 2012; 4: 391–400.
14. Lin Y., Hung C., Tseng W. et al. Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: the first case series in Asians. J. Formos. Med. Assoc. 2008; 107: 253–258.
15. Lin Y., Liu Y., Tseng W. et al. The impact of lesion length on angiographic restenosis after vertebral artery origin stenting. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2006; 32: 379–385.
16. Lugmayr H., Kastner M., Frohler W. et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of symptomatic extracranial vertebral artery stenoses: early experience and 6-month follow-up. Rofo. 2004; 176: 1431–1435.
17. Morice M., Serruys P., Barragan P. et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 1299–1304.
18. Moulin T., Tatu L., Vuillier F. et al. Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 261–271.
19. Ogilvy C., Yang X., Natarajan S. et al. Restenosis rates following vertebral artery origin stenting: does stent type make a difference? J. Invasive Cardiol. 2010; 22: 119–124.
20. Park M., Fiorella D., Stiefel M. et al. Vertebral artery origin stents revisited: improved results with paclitaxel-eluting stents. Neurosurgery 2010; 67: 41–48.
21. Raghuram K., Seynnaeve C., Rai A. Endovascular treatment of extracranial atherosclerotic disease involving the vertebral artery origins: a comparison of drug-eluting and bare-metal stents. J. Neurointerv. Surg. 2012; 4: 206–210.
22. Savitz S., Caplan L. Vertebrobasilar disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2618–2626.
23. Simsek C., Magro M., Boersma E. et al. The unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents results in better clinical outcomes during 6-year follow-up than bare-metal stents: an analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) registries. JACC Cardiovasc. Interv. 2010; 3: 1051–1058.
24. Song L., Li J., Gu Y. et al. Drug-eluting vs. bare metal stents for symptomatic vertebral artery stenosis. J. Endovasc. Ther. 2012; 19: 231–238.
25. Stayman A., Nogueira R., Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. Stroke. 2011; 42: 2212–2216.
26. Taylor R., Siddiq F., Suri M. et al. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. J. Endovasc. Ther. 2008; 15: 203–212.
27. Vajda Z., Miloslavski E., Guthe T. et al. Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2009; 30: 1653–1656.
28. Vemmos K., Takis C., Georgilis K. et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. Cerebrovasc Dis. 2000; 10: 133–141.
29. Weisz G., Leon M., Holmes D. et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 1488–1497.
30. Werner M., Braunlich S., Ulrich M. et al. Drug-eluting stents for the treatment of vertebral artery origin stenosis. J. Endovasc. Ther. 2010; 17: 232–240.
31. Wityk R., Chang H., Rosengart A. et al. Proximal extracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Arch. Neurol. 1998; 55: 470–478.
32. Yu S., Leung T., Lam J. et al. Symptomatic ostial vertebral artery stenosis: treatment with drug-eluting stents—clinical and angiographic results at 1-year follow-up. Radiology. 2009; 251: 224–232.
33. Zhou Z., Yin Q., Xu G. et al. Influence of vessel size and tortuosity on in-stent restenosis after stent implantation in the vertebral artery ostium. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2011; 34: 481–487.

## Drug-Eluting stents in the treatment of proximal vertebral artery stenosis

A.O. Chechetkin, S.I. Skrylev, A.Yu. Koshcheev, V.L. Shchipakin, A.V. Krasnikov, **Z.A. Suslina**

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

**Keywords:** vertebral artery stenosis, endovascular treatment, drug-eluting stents, restenosis.

The objective of the study was to assess the efficacy of endovascular revascularization with drug-eluting stents in patients with proximal atherosclerotic stenosis of the vertebral arteries. We studied 32 subjects (61±10 years) who underwent 35 interventions of sirolimus- or tacrolimus-coated stent placement (3 patients were operated on both vertebral arteries). Twenty-seven (84%) patients were symptomatic. All patients received double antiplatelet therapy after the intervention. The intervention was technically successful in 89% cases. No cases of acute stroke, myocardial infarction or death were seen in the perioperative period. Ultrasound scanning showed that stents remained completely patent. Twenty-nine (91%) subjects with 32 stents were followed-up for a mean period of 9.5 months. No

acute strokes in the vertebral basin were reported, although recurrent symptoms were noted in 3 patients. In-stent restenosis was found in 16 (50%) vertebral arteries in 15 patients, and it was asymptomatic in 12 (80%) cases. Restenosis ≥50% (n=13) and re-occlusion (n=3) were seen more often in the tacrolimus-eluting stents compared to the sirolimus-eluting stents (10 out of 14 cases [71%] vs. 6 out of 18 cases [33%], p=0.1794). Stent damage followed by restenosis was reported in 2 arteries (6%). Recurrent stenosis was seen more often in men (p=0.0173). To conclude, stenting of the extracranial portion of the vertebral artery is safe and clinically effective. Usage of drug-eluting stents cannot help solving the problem of reducing the high risk of restenosis in the late postoperative period.

**Контактный адрес:** Чечеткин Андрей Олегович – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ультразвуковых исследований ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: andreychechetkin@gmail.com;

Скрылев С.И. – рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кошеев А.Ю. – врач, сердечно-сосудистый хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Щипакин В.Л. – старш. науч. сотр. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Красников А.В. – науч. сотр. научно-консультативного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

**Суслина З.А.** – академик РАН, директор ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Объективизация нарушений равновесия и устойчивости у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде

М.В. Романова, О.В. Кубряк, Е.В. Исакова, С.С. Гроховский, С.В. Котов

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН;  
Исследовательский центр «МЕРА» (Москва)

*У 40 пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне в раннем восстановительном периоде применялась комплексная методика оценки нарушений равновесия и устойчивости, включающая использование клинических оценочных шкал и стабилметрическое обследование. По сравнению с обычно применяемой в клинической практике схемой оценки, включающей, как правило, только безинструментальные подходы, добавление стабилметрических критериев способствует совершенствованию диагностики имеющихся нарушений и дает возможность объективно контролировать состояние пациентов в процессе лечения и при последующем наблюдении, повышая эффективность реабилитационных мероприятий.*

**Ключевые слова:** инсульт, шкалы устойчивости и ходьбы, стабилметрия, постурография, риск падений, нейрореабилитация.

Н еустойчивость и нарушение равновесия являются серьезной проблемой у пациентов с церебральным инсультом. Даже при отсутствии парезов имеющиеся вестибуло-атактические расстройства у пациентов, перенесших инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, часто определяют выраженные нарушения функции движения, ограничивающие бытовую и социальную активность. Риск внезапных падений у пациентов, имеющих в анамнезе церебральный инсульт, повышен – примерно у пятой части из них регистрируют падения в течение последующих 2–2,5 лет, причем до половины таких падений могут заканчиваться серьезными травмами [12]. В более продолжительном периоде наблюдений частота серьезных повреждений вследствие падений оценивается как низкая, но акцентируется внимание на том, что риску фатальных падений подвержена определенная группа пациентов [15]. Таким образом, существует обоснованная необходимость совершенствования восстановительного лечения пациентов, подверженных более высокому физическому риску падений после инсульта.

Достаточно валидными инструментами для оценки риска падений считаются различные шкалы – например, Berg Balance Scale [13, 16]. Тем не менее существуют полученные в ходе опроса большого числа практикующих специалистов пожелания улучшения используемых подходов к диагностике таких нарушений [6, 14]. Одним из часто рассматриваемых и используемых на практике подходов для объективизации оценки баланса тела является использование стабилметрического оборудования [5, 10, 17]. Нами был применен оригинальный способ стабилметрического анализа у 40 пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде [1, 2].

**Целью** работы явилось изучение возможности оценки способности пациента, перенесшего инсульт, к поддержанию устойчивости вертикальной позы и ходьбе с использовани-

ем количественных клинических шкал и стабилметрического метода.

## Пациенты и методы

**Группа наблюдения.** Проведено обследование 40 пациентов (21 женщина и 19 мужчин, средний возраст  $61 \pm 4$  лет) с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне в раннем восстановительном периоде (от 21 дня до 6 мес), находящихся на лечении в отделении неврологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациенты получали лечение в соответствии со стандартами, действующими на момент наблюдения. При этом 20 пациентов из 40 (13 женщин и 7 мужчин, средний возраст  $62 \pm 8$  лет) получали дополнительную терапию, включающую комплекс упражнений ЛФК (вестибулярная и дыхательная гимнастика), биологическую обратную связь по опорной реакции (на основе стабิโลграфии), тренинг на стабилметрической платформе в костюме аксиального нагружения «Регент» по оригинальной методике, разработанной в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского [3, 4]. Сеанс биоправления с обратной связью (БОС) на стабилметрической платформе начинали после проведения комплекса упражнений ЛФК, затем занятия продолжались в костюме аксиального нагружения на стабилметрической платформе в течение 3–5 мин с постепенным увеличением времени до 40 мин; курс состоял из 8–10 сеансов. Контрольная группа (20 пациентов) была сопоставима с основной по всем ведущим показателям.

**Оборудование и процедура тестирования.** В лечении использовалось стандартное оснащение, рекомендованное для ранней реабилитации, в том числе: отечественный комплекс статической стабилметрии «ST-150» с вариантами программного обеспечения Stabip и STPL [2] и костюм аксиального нагружения «Регент» [7]. Проводилось комплексное тестирование, включающее: 1) последовательное применение стандартных шкал, связанных с общей оценкой



состояния (NIHSS, Rankin) и с оценкой координации, управления балансом тела (по Berg, Bohannon, Perry, Столяровой) [11]; 2) простую пробу Ромберга на стабилотометрической платформе — 2 последовательные 30-секундные фазы спокойного вертикального стояния с открытыми и закрытыми глазами, в «европейской» установке стоп [10]. Все пациенты проходили такое комплексное тестирование дважды: перед началом курса реабилитации и по его окончании.

**Показатели и анализ данных.** Результаты применения шкал оценивались стандартным образом [11]. Для приведения результатов оценок по шкалам Столяровой, Perry и Bohannon к единому формату в целях сравнения использовалось нормирование — максимально возможный (лучший) результат по каждой шкале принимался за единицу, а наихудший — за ноль. Учитывались реальные максимально и минимально возможные значения оценок по этим шкалам, различное направление (убывание или возрастание для лучшей оценки) оценочных шкал. В соответствии с этим рассчитывались нормированные оценки для каждой шкалы, выраженные в виде десятичной дроби, где увеличенные значения соответствовало лучшему результату. Для оценки результатов стабилотометрического исследования использовались следующие показатели: L — длина статокинезиограммы и S — площадь статокинезиограммы, рассчитываемые по стандартным алгоритмам [10] в штатной программе для стабилотометрического комплекса «ST-150»; E<sub>i</sub> — индекс энергозатрат на перемещение центра давления в плоскости опоры [2], также вычисляемый в штатной программе. При анализе данных не учитывались возможные различия, связанные с полом пациентов.

Статистическая значимость различий показателей в связанных выборках проверялась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона при уровне значимости 0,005. Вычисления проводились в программах MS Excel 2010 и SPSS 13.0, рисунки — в офисном пакете Windows.

## Результаты и обсуждение

По итогам курса реабилитации в общей группе отмечено улучшение общего состояния, повышение функциональной активности пациентов. По шкале Рэнкин к окончанию курса реабилитации средний балл в общей группе снизился с 2 до 0 (отсутствие симптоматики), а по шкале NIHSS — с 3 до 1. В общей группе наблюдения отмечено статистически значимое ( $p < 0,005$ ) улучшение показателей по шкале Берга — в среднем на 12% от исходного. В начале лечения

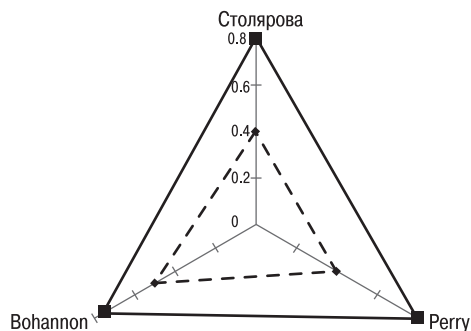


рис. 1: Усредненный профиль мобильности 40 пациентов на старте (пунктирная линия) и по окончании (сплошная линия) курса лечения в раннем восстановительном периоде инсульта по данным оценочных клинических шкал. Пояснения в тексте.

средняя оценка по шкале Берга для всех пациентов составляла 38 баллов, на финише — 42 балла. При этом у 5 пациентов из 40 оценка по шкале Берга не изменилась. Следует отметить, что динамика повышения оценки по данной шкале была лучше заметна у 20 пациентов, получавших дополнительное лечение — здесь средний балл повысился с 38 до 46 (на ~19%), а среди остальных 20 пациентов — с 37 до 39 (на ~5%).

Изменение общего, усредненного профиля оценки двигательных способностей всех 40 пациентов к окончанию курса по данным остальных шкал, связанных с вертикальной устойчивостью и координацией, представлено на рис. 1 — расширению двигательных возможностей пациентов соответствует расширение площади треугольника, положение углов которого соответствует нормированным средним по всей группе оценкам на искусственной универсальной шкале от 0 до 1.

Следует отметить, что по всем этим трем шкалам получены очень близкие оценки, что может свидетельствовать об объективности полученных результатов. К недостаткам данных шкал можно отнести относительно малую их чувствительность к индивидуальным двигательным возможностям, что хорошо видно, например, в сравнении со шкалой Берга — по степени дифференциации оценок. В свою очередь, недостатком шкалы Берга является наличие доли субъективности при выставлении оценки (балла) за каждый пункт шкалы, что связано как с возможностями различной трактовки результатов (зависимость от квалификации врача), так и с возможным влиянием пациентов и условий окружающей среды на мнение врача. В этой связи применение стабилотометрии позволяет получить дополнительно инструментальные оценки — одновременно объективные (измеряемые прибором) и учитывающие индивидуальные особенности пациента (имеющие высокую дифференциацию). На рис. 2 представлена динамика нового стабилотометрического параметра — индекса энергозатрат (E<sub>i</sub>) на перемещение центра давления в плоскости плат-

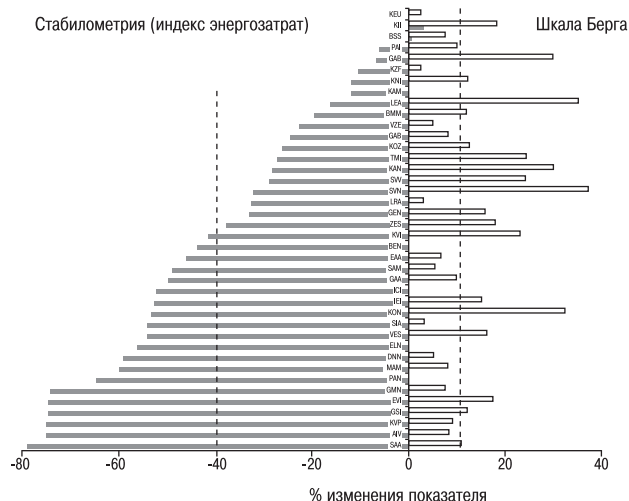


рис. 2: Индивидуальная доля изменения индекса энергозатрат при 30-секундном спокойном «стоянии с закрытыми глазами» во время стабилотометрического исследования (темные столбцы) и доля изменения оценки по шкале Берга (светлые столбцы) — от старта к окончанию курса лечения 40 пациентов с инсультом. Вертикальными пунктирными линиями обозначены средние. Латинскими буквами обозначен индивидуальный код пациентов. Пояснения в тексте.

формы [2], измеренного за 30 с в пробе спокойного стояния с закрытыми глазами, в % от исходного значения (от начала курса лечения к его окончанию); там же представлен соответствующий % изменений по шкале Берга — для всей группы пациентов.

Нами наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,005$ ) уменьшение индекса энергозатрат к окончанию курса по сравнению с начальными показателями. В подавляющем большинстве случаев (за исключением пациентов КИ и BSS) снижению индекса энергозатрат при спокойном стоянии с закрытыми глазами, по данным стабилотриии, соответствовало повышение оценки по шкале Берга (рис. 2). У пациента КЕУ финишное стабилотриическое исследование не было выполнено корректно из-за субъективных ощущений усталости, поэтому в этом одном случае данный показатель не учитывался. Для индекса энергозатрат пациентов при спокойном стоянии с открытыми глазами была получена аналогичная картина, с поправкой на, как правило, лучшую вертикальную устойчивость (меньшие значения индекса) благодаря использованию зрительного контроля поддержания вертикальной позы (рис. 3). Также, в зависимости от различного состояния зрительного анализатора, влияние визуального контроля на вертикальную устойчивость и координацию могло быть различным. В этой связи нами были выбраны показатели стабилотриического исследования для фазы с закрытыми глазами в качестве более релевантных с точки зрения характеристики состояния двигательной-координационной сферы (здесь — устойчивости стояния). Показатели для фазы с открытыми глазами являлись контрольными.

Соответственно, при наложении групповых данных, представленных на рис. 3, на усредненный профиль состояний по шкалам Столяровой, Ренгу, Воханнон (рис. 1), подтверждается обоснованность полученного различными средствами вывода об улучшении устойчивости и мобильности пациентов после проведенного курса. То же справедливо и при сравнении динамики состояний пациентов по шкале Берга с данными стабилотриии (рис. 2).

Преимущество выбранного в данном случае показателя индекса энергозатрат (Еi) перед другими традиционными показателями стабилотриии обусловлено его более высокой физической чувствительностью, чем длина статокинезиограммы (L) [2], и большей однозначностью, чем площадь (S) [6]. Например, в рассматриваемой здесь выборке

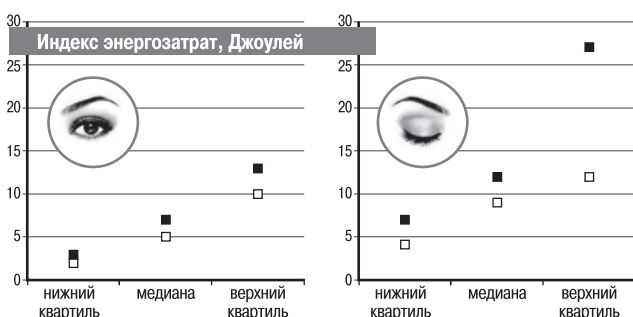


рис. 3: Групповая (40 пациентов) динамика индекса энергозатрат от старта к окончанию курса реабилитации в фазах теста с открытыми (слева) и закрытыми (справа) глазами. Темные квадраты — показатели на старте; светлые — окончание курса лечения. Пояснения в тексте.

при оценке улучшения состояния пациентов по традиционным шкалам разнонаправленность изменений показателя S была выражена сильнее, чем для показателя Ei — она имела место у 9 пациентов (GSI, KON, KVI, GAB, VZE, BMM, PAI, BSS, KII), тогда как показатель Ei увеличился только у 2 пациентов — BSS, KII (рис. 2). Таким образом, при определенной методике проведения теста можно использовать только один показатель стабилотриического исследования, что повышает комфортность и применимость метода в реальной клинической практике.

Учитывая более объемный и разнообразный характер требований к координационным способностям пациента при выполнении заданий по шкале Берга (вставание, изменение позы, стояние на одной ноге, поворот и т.д.) по сравнению с выполнением спокойного «двупедального стояния» при стабилотриии, следует указать на несколько различный вид оценок при указанных пробах: это проявляется в отсутствии прямых зависимостей между значением или степенью изменения индекса энергозатрат и значением или степенью изменения оценки по шкале Берга (рис. 2). Как уже указывалось выше, также играет роль наличие определенной субъективности при оценивании пациента врачом. Иными словами, использование стабилотриического показателя здесь имеет более узкое, но, вместе с тем, более объективное значение для оценки качества вертикальной устойчивости пациента.

Таким образом, на сегодняшний день наибольшей проблемой, ограничивающей широкое использование стабилотриических (объективных) критериев при оценке устойчивости вертикальной позы пациента после инсульта, является отсутствие общепринятых объективно доказанных значений показателей, которые можно было бы принять в качестве нормативного диапазона, соответствующего тем или иным состояниям. Соответственно, определение таких диапазонов, позволило бы более эффективно решать задачи по корректировке восстановительной терапии, оценке риска и предупреждению падений. На основе проведенной работы мы можем сделать следующие выводы:

1. Взаимосвязи между инструментальным измерением вертикальной устойчивости и распространенными оценочными шкалами нецелесообразно описывать только в виде простых корреляций (типа «большее значение X соответствует большому значению Y»), так как различия оценок в данном случае обусловлены как наличием доли субъективности в оценке человека человеком (пациента врачом), так и специфичностью методик, условиями проведения тестов.
2. Введение метрологического контроля для стабилотриического оборудования позволяет создавать валидные базы данных для разработки нормативных значений у специфических категорий пациентов.
3. Новый показатель стабилотриии — индекс энергозатрат (Ei) — является наиболее перспективным показателем для использования в качестве релевантного показателя у пациентов с нарушением устойчивости в результате перенесенного инсульта при спокойном стоянии.

Выработка нормативных диапазонов для объективизации оценки вертикальной устойчивости пациентов после инсульта предполагает широкое участие различных специалистов, заинтересованных во внедрении объективных критериев в практику медицинской реабилитации.

## Список литературы

1. Гроховский С.С., Кубряк О.В. Метрологическое обеспечение измерений в исследованиях функции равновесия человека. Мир измерений 2011; 11: 37–38.
2. Гроховский С.С., Кубряк О.В. Способ стабилметрического исследования двигательной стратегии человека. Патент РФ на изобретение № 2456920. Оpubл. 2012.07.27.
3. Заявка на изобретение № 2012123471/14 (035734).
4. Киселев Д.А., Гроховский С.С., Кубряк О.В. Консервативное лечение нарушений опорной функции нижних конечностей в ортопедии и неврологии с использованием специализированного стабилметрического комплекса ST-150. М.: Маска, 2011.
5. Кубряк О.В. О методах диагностики при назначении антидепрессантов (мнение врачей). Социол. исслед. 2010; 1: 100–108.
6. Кубряк О.В., Гроховский С.С. Постуральный тест с биологической обратной связью в оценке влияния привычного сеанса курения на показатели баланса тела у здоровых добровольцев. Наркология 2011; 9: 59–63.
7. Нагрузочный костюм «Регент». ФС 01012006/4514-06.
8. Романова М.В., Исакова Е.В., Котов С.В. Реабилитация пациентов с головокружением при церебральном инсульте. Альманах клин. мед. 2012; 26: 3–9.
9. Романова М.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Эффективность комплексной вестибулярной реабилитации больных в раннем восстановительном периоде инсульта. Клин. геронтол. 2012; 5-6: 11–14.
10. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование. М.: Маска, 2010.
11. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации (под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой). М.: Антидор, 2002.
12. Lim J.Y., Jung S.H., Kim W.S., Paik N.J. Incidence and risk factors of poststroke falls after discharge from inpatient rehabilitation. PMR 2012; 12: 945–953.
13. O'Dell M.W., Au J., Schwabe E. et al. A Comparison of two balance measures to predict discharge performance from inpatient stroke rehabilitation. PMR 2013; 5: 392–399.
14. Sibley K.M., Straus S.E., Inness E.L. et al. Clinical balance assessment: perceptions of commonly-used standardized measures and current practices among physiotherapists in Ontario, Canada. Implement Sci. 2013; 8: 33.
15. Teasell R., McRae M., Foley N., Bhardwaj A. The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002; 83: 329–333.
16. Tilson J.K., Wu S.S., Cen S.Y. et al. Characterizing and identifying risk for falls in the LEAPS study: a randomized clinical trial of interventions to improve walking poststroke. Stroke 2012; 43: 446–452.
17. Laufer Y., Schwarzmann R., Sivan D., Sprecher E. Postural control of patients with hemiparesis: force plates measurements based on the clinical sensory organization test. Physiother. Theory Pract. 2005; 21: 163–171.

## Objectivization of equilibrium and stability changes in patients with stroke in the early restorative period

M.V. Romanova, O.V. Kubryak, E.V. Isakova, S.S. Grochovsky, S.V. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute; P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology RAMS; Research Center “MERA” (Moscow)

**Keywords:** stroke, stability and walking scales, stabilometry, posturography, risk of falling, neurorehabilitation.

In 40 patients with ischemic stroke in the vertebrobasilar basin, complex assessment of disturbances of patient's equilibrium and steadiness was carried out in the early restorative period, including respective clinical scales and stabilometry. Compared with commonly used in clinical practice non-instrumental assess-

ment, the introduction of stabilometric criteria helps to improve the diagnostics of equilibrium/stability changes and allows controlling objectively the patient's condition on treatment and further follow-up, thus increasing the efficiency of rehabilitation procedures.

**Контактный адрес:** Котов Сергей Викторович – докт. мед. наук, проф., зав. отд. неврологии МОНКИ, зав. каф. неврологии ФУВ МОНКИ. 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10;

Романова М.В. – асп. каф. неврологии ФУВ МОНКИ;

Кубряк О.В. – ст. науч. сотр. НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН;

Исакова Е.В. – гл. науч. сотр. отд. неврологии МОНКИ, проф. каф. неврологии ФУВ МОНКИ;

Гроховский С.С. – директор Исследовательского центра «МЕРА».



# Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертензии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии

Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, О.С. Андреева, Г.В. Горностаева, М.Е. Прокопович, Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, М.А. Кравченко, **З.А. Суслина**

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России (Москва)

*Целью настоящего ретроспективного исследования явился анализ особенностей начальных проявлений хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии (АГ) 1–2 степени у пациентов с гипертоническими кризами (ГК) различной выраженности. Разработаны унифицированные критерии диагностики ГК, позволяющие не только проводить их выявление, но и осуществлять оценку частоты и выраженности кризов. Обследованы 109 мужчин и женщин 50–69 лет с АГ, которые были разделены на две группы: первую составили 65 чел. с ГК, вторую – 44 пациента с АГ, протекавшей без кризов. Комплексное обследование включало: неврологическое и нейропсихологическое обследование, суточное мониторирование АД, Эхо-КГ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, МРТ головы. Выявлены определенные клинические и патогенетические особенности развития и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии при АГ, очерчен клиничко-инструментальный профиль больных с кризовым течением АГ 1–2 степени. Планируется проспективное наблюдение за когортой и оценка эффективности антигипертензивной терапии в отношении предупреждения повторных кризов.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертонический криз, хроническая цереброваскулярная патология.

Длительное время цереброваскулярную патологию связывали, прежде всего, с атеросклерозом внутримозговых, а позднее и магистральных артерий головы [2, 12, 16, 17]. В дальнейшем было показано, что АГ является не менее важным этиологическим фактором, причем не только для острой гипертонической энцефалопатии и геморрагического инсульта, но и для отдельных подтипов ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак (ТИА) и дисциркуляторной энцефалопатии, включая наиболее тяжелые ее проявления (мультиинфарктная деменция и болезнь Бинсвангера), а также болезни Альцгеймера [13].

Особое место в развитии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) при АГ занимают гипертонические кризы, изучение патоморфологии которых началось в НИИ неврологии АМН СССР с исследования И.В. Давыдовского и А.Н. Колтовер (1948), впервые показавших, что при ГК развиваются острые сосудистые изменения: плазматическое пропитывание стенки сосуда и ее разрывы, некрозы и образование аневризм. При этом могут поражаться несколько органов одновременно, однако чаще страдают отдельные органы или даже небольшие их участки [10].

В конце XX в. было показано, что ключевым фактором развития патологических изменений мозга при ГК является увеличение мозгового кровотока, вызванное срывом его ауторе-

гуляции у верхней границы с развитием фильтрационного отека. Грубо нарушается функция гематоэнцефалического барьера с выделением в интерстициальное пространство мозга белков и нейротрансмиттеров, вызывающих дистрофические изменения нейронов и астроцитов [5, 6, 21].

Существуют критерии ГК, предложенные физиологами и морфологами, ориентирующиеся на степень нарушения ауторегуляции кровотока и выраженности морфологических изменений сосудов и вещества мозга [6, 10]. Предполагается, что при легких ГК срыв ауторегуляции мозгового кровотока происходит сегментарно, в течение короткого промежутка времени, а морфологические изменения характеризуются проникновением плазмы крови только в субэндотелиальное пространство артериол. Этому может соответствовать появление клинической картины легкого ГК. Кризы умеренной тяжести связаны с более распространенным и глубоким срывом ауторегуляции, а также повреждением сосудистой стенки с выходом плазмы в периваскулярное пространство, что приводит к развитию отека мозга. Указанные нарушения также могут оставаться сегментарными и локальными. Тяжелые кризы соответствуют острой гипертонической энцефалопатии, сопровождаются множественными некрозами стенок артериол, микрогемorragиями, отеком мозга. Условное соотнесение клинических степеней тяжести описанным градациям физиологических и морфологических изменений позволяет объяснить многообразие клинических проявлений ГК.

В соответствии с международными рекомендациями под ГК понимают «остро возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами, требующими немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней». ГК делят на две группы: 1) «осложненные» (жизнеугрожающие, emergencies), требующие экстренного лечения в блоке интенсивной терапии специализированного стационара в связи с очевидным начинающимся или прогрессирующим поражением органов-мишеней; 2) «неосложненные» (нежизнеугрожающие, urgencies), при которых отсутствуют признаки острого поражения органов-мишеней и эффективная неотложная медицинская помощь может быть оказана в амбулаторных условиях [9, 18, 19]. Такое разделение ГК позволяет в остром периоде заболевания выбрать оптимальную тактику лечения, в частности, оценить необходимость госпитализации больного.

Для изучения эпидемиологии и отдельных патогенетических аспектов кризового течения АГ требуются дополнительные критерии, позволяющие ретроспективно оценить клинические особенности ГК. Верификация перенесенного в анамнезе неосложненного ГК является не менее сложной задачей, чем подтверждение ТИА, поскольку после ГК, как правило, не остается очаговой неврологической симптоматики и изменений на МРТ/КТ. Рассказ пациента о перенесенном кризе может оказаться слишком субъективным и неопределенным, а записи в медицинских документах — неполными и несоответствующими реальной ситуации. Для решения указанных проблем необходимо проведение исследований с использованием унифицированных критериев выявления и оценки клинических особенностей ГК.

Для ретроспективной оценки ГК, их тяжести и частоты возникновения в лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы Научного центра неврологии РАМН разработаны критерии диагностики ГК при клинко-эпидемиологических и многоцентровых исследованиях и создан унифицированный вопросник [1, 4, 10]. С помощью указанного вопросника, в частности, получены данные о распространенности ГК в открытой популяции мужчин и женщин 35–64 лет (726 чел.), которая составила 27,9% среди пациентов с АГ и 8,9% в популяции [ДИ 7,1; 11,3] [3]. Таким образом, исследования Научного центра неврологии РАМН показали значительную распространенность ГК в населении трудоспособного возраста, их значение в развитии и прогрессировании ЦВЗ. Остается открытым вопрос необходимости особого подхода к ведению пациентов с кризовым течением АГ. Для его решения представляется целесообразным изучение клинических и патогенетических аспектов ГК у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП).

**Цель** настоящего исследования — выявление факторов, ассоциирующихся с наличием ГК у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП при АГ 1–2 степени.

### Пациенты и методы

Проведено комплексное унифицированное обследование 109 пациентов 50–69 лет (средний возраст  $57,4 \pm 5,8$  лет) легкими формами ХЦВП на фоне АГ 1–2 степени, в том числе 48 мужчин и 61 женщина. Преобладала АГ первой

степени (67,9%). У большинства пациентов была средняя и высокая степень суммарного сердечно-сосудистого риска [9]. Были сформированы критерии включения в исследование, позволяющие снизить влияние патогенетических факторов развития ЦВЗ, непосредственно не связанных с АГ. Исключались пациенты с тяжелой патологией сердца (инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма), стенозами магистральных артерий головы более 30%, энцефалопатией несосудистого генеза (тяжелая черепно-мозговая травма, хронический алкоголизм и др.), дисциркуляторной энцефалопатией III стадии и ОНМК, а также пациенты с АГ 3-й степени.

Проводилась оценка основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), изучались клинко-инструментальные особенности АГ, в том числе по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и Эхо-КГ с выявлением гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); проводился расчет индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), выполнялось МРТ-исследование головного мозга и дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Анализировалось состояние когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы (тесты Лурия, Арнольда-Колмана, Мюнстерберга, «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», шкала Гамильтона, MMSE, «Вопросник выраженности психо-вегетативного синдрома»). Выполнялись также биохимическое и гемореологическое исследования крови.

Для выявления и ретроспективной оценки перенесенных пациентом ГК применялся унифицированный вопросник Научного центра неврологии РАМН. Используемые критерии основываются на принятых большинством кардиологов положениях, что ГК — это, прежде всего, «клиническое понятие», относительно связанное с уровнем АД. Не всякое, даже значительное повышение АД может считаться ГК. Кроме того, криз может оказаться первым клиническим проявлением АГ, о наличии которой пациент до этого не знал [14].

При ретроспективном выявлении к ГК относили внезапное резкое ухудшение самочувствия пациента с АГ на фоне повышенных относительно обычного уровня цифр АД, потребовавшее соблюдения постельного режима и сопровождающееся появлением «церебральных», «кардиальных» и других жалоб. При этом появляется необходимость вызова на дом скорой медицинской помощи в связи с невозможностью из-за тяжести состояния обратиться в поликлинику, а также имеет место отсутствие эффекта при попытке купирования криза в домашних условиях с помощью таблетированных антигипертензивных препаратов [13]. Следовательно, к ГК не относили: 1) повышение АД до любого уровня без четких клинических проявлений; 2) случаи самостоятельного прихода пациента в поликлинику; 3) случаи самостоятельного купирования приступа больным в домашних условиях.

Ретроспективная оценка тяжести криза основывалась на данных о длительности посткризового ухудшения качества жизни пациента и сроков восстановления самочувствия до «обычного» уровня: 1) легкий криз купируется в домашних условиях и восстановление обычного состояния пациента происходит в течение нескольких часов (например, на следующий день он приступил к обычной работе); 2) при умеренной выраженности ГК для восстановления обычного состояния требуется несколько дней; 3) тяжелый криз не купируется в амбулаторных условиях и пациент нуждается в госпитализации. По частоте развития (по аналогии с

ТИА) выделены единичные (реже 1 раза в год), редкие (1–2 случая в год) и частые (3 и более в год) кризы.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Сравнение двух групп по количественному признаку в зависимости от нормальности распределения проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для выявления связи признаков использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Сопоставление качественных показателей проводилось с помощью двустороннего критерия статистической значимости Фишера или  $\chi^2$  с поправкой Йетса, в зависимости от числа наблюдений.

## Результаты

ГК в прошлом выявлены у 65 (59,6%) пациентов. Преобладали единичные кризы (68%), а редкие и частые наблюдались у 18% и 14% пациентов соответственно. В 54% случаев ГК были легкими, в 31% – умеренными, а в 15% – тяжелыми.

Пациенты были разделены на две группы: первая включала лиц с ГК в анамнезе (65 чел.) и вторая – лиц с АГ, протекающей без ГК (44 чел.). Группы не различались по возрасту, но в группе с ГК доля женщин была выше. Сопоставление представленности факторов риска ССЗ в указанных группах выявило статистически значимое преобладание при ГК низкой физической активности и клинических проявлений ИБС (табл. 1). Группы не различались по уровню систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднему гемодинамическому и пульсовому АД, а также по наличию ГЛЖ (табл. 2). Не выявлено статистически значимых различий в основных параметрах СМАД, таких как вариабельность, степень ночного снижения АД, гипертонический индекс времени, величина и скорость утреннего подъема АД.

В то же время у пациентов с кризами АГ выявлялась в более раннем возрасте, существовала более продолжительное время лабильная форма АГ встречалась достоверно реже и чаще наблюдалось ухудшение самочувствия при повышении АД. «Овердиперы» по систолическому АД были выявлены только среди пациентов с ГК (6,3%). В качестве причин, приводящих к повышению АД, больные одинаково часто указывали на переутомление и изменение погоды, в то время как увеличение уровня АД в качестве реакции на стресс чаще наблюдалась у пациентов с ГК.

Анализ состояния эмоционально-волевой сферы показал, что психоvegetативный синдром чаще выявлялся у пациентов с ГК, чем без них (73,8% и 54,5% соответственно,  $p=0,03$ ). При этом легкая форма синдрома (15–29 баллов по вопроснику) наблюдалась одинаково часто при ГК и без них (21,5% и 25,0%,  $p=0,4$ ), а более выраженные нарушения (30 и более баллов) встречались чаще при ГК (73,8% и 54,5%,  $p=0,03$ ). По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии, при ГК были выше показатели шкалы депрессии ( $7,0\pm 3,9$  и  $5,2\pm 3,0$ ,  $p=0,02$ ), причем, если субклиническая ее форма была выявлена с одинаковой частотой (24,0% и 21,6%  $p=0,5$ ), то клиническая наблюдалась достоверно чаще при ГК, чем без них (20,4% и 2,7%,  $p=0,01$ ).

При нейропсихологическом обследовании нарушение памяти и внимания было выявлено у подавляющего боль-

таблица 1: Представленность отдельных факторов риска ССЗ в зависимости от наличия ГК в анамнезе.

Параметры	АГ с ГК n=65	АГ без ГК n=44	Статистическая значимость, p
Возраст	57,7±6,0	57,0±5,7	0,9
Мужчины Женщины	35,4% 64,6%	56,8% 43,2%	<b>0,02</b> <b>0,02</b>
Индекс массы тела	29,7±5,0	28,7±3,6	0,1
Курение	24,6%	34,0%	0,2
Отягощенная наследственность по ССЗ	92,3%	81,8%	0,08
Низкая физическая активность	50,8%	29,5%	<b>0,02</b>
ИБС по клиническим данным	24,6%	9,1%	<b>0,04</b>
Сахарный диабет	6,2%	2,3%	0,6
Переменяющаяся хромота	4,6%	–	0,000

таблица 2: Особенности течения АГ в зависимости от наличия ГК в анамнезе.

Параметры	АГ с ГК n=65	АГ без ГК n=44	Статистическая значимость, p
Возраст выявления АГ (лет)	44,3±11,0	50,3±9,0	<b>0,003</b>
Давность выявления АГ (лет)	12,9±6,9	6,8±1,6	<b>0,0003</b>
Систолическое АД	150,1±13,1	147,6±13,0	0,3
Диастолическое АД	95,5±7,8	93,9±8,8	0,3
Среднее гемодинамическое АД	113,7±8,8	111,8±9,5	0,3
Пульсовое АД	54,6±9,5	53,7±8,2	0,6
АГ первой степени АГ второй степени	63,1% 36,9%	75,0% 25,0%	0,1 0,1
Лабильная АГ	23,1%	43,2%	<b>0,02</b>
Ухудшение самочувствия при повышении АД	87,7%	72,7%	<b>0,04</b>
Повышение АД при стрессе	98,5%	88,6%	<b>0,04</b>
ИММЛЖ	124,8±32,9	128,1±32,5	0,6
Наличие ГЛЖ	45,5%	31,3%	0,09

шинства обследованных. При этом статистически значимые различия в структуре выраженности нарушений памяти и внимания отсутствовали. Так, доля легких нарушений памяти была одинаковой у пациентов с ГК и при их отсутствии (35,1% и 33,3%,  $p=0,5$ ), как и доля легких нарушений внимания (52,5% и 42,5%,  $p=0,3$ ). У остальных пациентов в обеих группах равномерно распределились более выраженные нарушения памяти и внимания. По данным вопросника MMSE, средний балл ожидаемо оказался достаточно высоким в обеих группах и составил в группе с ГК  $28,7\pm 1,2$ .

По данным МРТ головного мозга, когорта в целом характеризовалась развитием нарушений перфузии у каждого пятого пациента и расширением периваскулярных пространств более чем у половины больных. Однако число



выявленных очагов, наличие расширенных периваскулярных пространств и нарушений перфузии не ассоциировалось с ГК. Влияние ГК проявилось в тенденции к увеличению количества очагов, по данным МРТ, с увеличением частоты кризов ( $r=0,25$ ,  $p=0,09$ ).

Основные биохимические и гемореологические показатели в сравниваемых группах пациентов также статистически достоверно не различались. Были сходными данные, полученные при дуплексном сканировании магистральных артерий головы.

## Обсуждение

Особенностью данной работы явилось изучение ГК у пациентов с относительно легкой ХЦВП при АГ 1–2 степени без таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда или инсульт, что позволяет считать сохранной возможность предупреждения развития и прогрессирования ЦВП. Такие пациенты редко обращаются в лечебно-профилактические учреждения и проходят стационарное лечение. Имеющиеся в литературе данные преимущественно получены при обследовании более тяжелых пациентов, госпитализированных с ГК [7, 8].

Исключение из исследования пациентов, у которых формируются патогенетические механизмы, более характерные для атеросклероза (сосудистая мозговая недостаточность, артерио-артериальная и кардиогенная эмболия) позволило максимально адекватно оценить вклад отдельных факторов, ассоциирующихся с развитием ГК. В работе выявлено преобладание легких, а также редких кризов у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП при АГ 1–2 степени. Целенаправленный отбор пациентов с относительно легкими формами сосудистой патологии может объяснить отсутствие различий по многим параметрам между группами больных с ГК и без них.

Среди пациентов с ГК преобладали женщины, что согласуется с данными литературы о тесной связи кризового течения АГ с особенностями гормонального статуса. В частности, показано, что ГК у женщин в климактерический период встречаются в 6 раз чаще, чем у мужчин [11]. У каждого четвертого пациента с ГК при легких формах ХЦВП на фоне АГ 1–2 степени наблюдались клинические проявления ИБС. Выявленная ассоциация особенно важна в связи с тем, что у таких больных повышается суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. острого коронарного синдрома [7]. Проведенный анализ показал, что сравниваемые группы не различались по отдельным параметрам АГ, которые рассматриваются как основные прогностические факторы развития осложнений при болезнях системы кровообращения. Можно предположить, что наличие ГК не зависит от уровня АД в межприступный период, что совпадает с данными, полученными в условиях стационара у более тяжелых пациентов [8].

Выявленные особенности течения АГ, ассоциирующиеся с ГК (более раннее выявление, длительное стабильное повышение АД, отдельные нарушения профиля СМАД) свидетельствуют о том, что ГК являются проявлением более неблагоприятного течения АГ даже при умеренном повышении уровня АД.

Особое внимание в проведенном исследовании было уделено оценке неврологической симптоматики, в том числе определению состояния когнитивных функций у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП и АГ 1–2 степени и вкладу кризового течения АГ в прогрессирование цереброваскулярных расстройств. Интерес авторов подкреплялся данными других исследователей, свидетельствующими о том, что повышенное АД у пожилых приводит к ухудшению познавательной функции и развитию деменции [20], а кризовое течение АГ ускоряет прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии [8]. Недостаточно изученная роль кризов в развитии когнитивных нарушений у больных с ХЦВП подтолкнула авторов к выработке особого подхода к изучению пациентов с кризовым течением АГ на самых ранних этапах патологического процесса.

В нашем исследовании преобладали пациенты с легкими формами АГ и ХЦВП, что потребовало проведения углубленного нейropsychологического исследования для выявления когнитивных нарушений. Доля легких нарушений памяти и внимания в целом по группе не оказалась преобладающей, более выраженные когнитивные нарушения уже на стадии начальных проявлений ХЦВП коррелировали с признаками повреждения вещества головного мозга по данным МРТ, являясь прижизненной иллюстрацией описанных морфологами и патофизиологами изменений. Однако ассоциация ГК со степенью когнитивных нарушений и данными МРТ головного мозга, даже при детальной оценке когнитивного и нейровизуализационного статуса пациентов, отсутствовала.

Важное значение психоэмоционального стресса в патогенезе АГ в результате активации нейрогуморальных систем [15] получило подтверждение и в итогах данной работы. Более выраженные признаки нарушений в эмоционально-волевой сфере у пациентов с ГК могут ассоциироваться с изменением состояния симпатoadренальной системы. Это, возможно, объясняет то, что у больных с ГК повышение АД чаще ассоциируется со стрессом и сопровождается ухудшением самочувствия.

Таким образом, проведенное исследование высветило клинические и патогенетические аспекты формирования патологических механизмов развития и прогрессирования ХЦВП на фоне АГ. Применение унифицированного подхода, разработанного в Научном центре неврологии РАМН, а также полученные данные клинико-инструментального профиля пациентов детально очерчивают группу лиц с легкими формами ХЦВП с кризовым течением АГ, требующую проведения более активных профилактических и лечебных мероприятий.

Скрининг популяции 40–59 лет с использованием тех же критериев выявления пациентов с ГК выполняется авторами в рамках многоцентрового исследования Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук. Предполагаемое проспективное наблюдение за когортой позволит оценить прогностическое значение клинических и патогенетических факторов, ассоциированных с кризовым течением АГ у пациентов с начальными формами ХЦВП.

## Список литературы

1. Андреева О.С., Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В. Гипертонические кризы у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. В сб.: Основные направления фармакотерапии в неврологии. Мат-лы XV Межд. конф. в г. Судак (под ред. С.М. Кузнецовой). Киев, 2013: 80–83.
2. Боголепов Н.К. Сосудистые заболевания нервной системы. В кн.: Многотомное руководство по неврологии. М.: Медицина, 1963.
3. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2012; 6: 6–13.
4. Варакин Ю.Я., Кипиани М.К., Молла-Заде Н.З. Распространенность и структура цереброваскулярных заболеваний в различных регионах СССР по данным одномоментного эпидемиологического исследования. Журн. невропатол. психиатрии им С.С. Корсакова 1990; 11: 7–10.
5. Ганнушкина И.В. Физиология и патофизиология мозгового кровообращения. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы (под ред. Е.В. Шмидта). М.: Медицина, 1975: 65–105.
6. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Очерки ангионеврологии (под ред. З.А. Суслиной). М.: Атмосфера, 2005: 17–40.
7. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю. и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Кардиоваск. терапия и профилактика 2005; 3: 10–16.
8. Денищук И.С. Дисциркуляторная энцефалопатия при кризовом течении гипертонической болезни. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2013.
10. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г. и др. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1975.
11. Ратнер Н.А., Денисова Е.А., Смаинова Н.А. Гипертонические кризы. М.: Медгиз, 1958.
12. Сарадживили П.М., Шац-Мивелидзе М.И. Клинические синдромы поражения (закупорки) сосудов головного мозга. Тбилиси, 1960.
13. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
14. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии (под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой). М.: Медиа Медика, 2005: 677–689.
15. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Стресс-индуцированная артериальная гипертония. М.: Реафарм, 2004.
16. Шмидт Е.В. Стеноз и тромбоз сонных артерий и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1963.
17. Шмидт Е.В. Патология магистральных артерий головы. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы (под ред. Е.В. Шмидта). М.: Медицина, 1975: 375–416.
18. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–1252.
19. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2007; 25: 1105–1187.
20. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–1145.
21. Strandgaard S., Paulson J. Hypertensive disease and the cerebral circulation. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management (ed. by J.H. Laragh, B.M. Brenner). NY, 1990: 99–416.

## Clinical and pathogenetic aspects of hypertensive crises in patients with early signs of chronic cerebrovascular diseases

Yu. Ya. Varakin, E.V. Gnedovskaya, O.S. Andreeva, G.V. Gornostaeva, E.V. Oschepkova, N.V. Lazareva, M.A. Kravchenko, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);  
Russian Cardiological Research Center, Ministry of Health (Moscow)

**Keywords:** hypertension, hypertensive crisis, chronic cerebrovascular diseases.

The aim of the present retrospective study was the analysis of characteristics of early signs of chronic cerebrovascular diseases in patients with hypertension of grades 1 or 2 suffering from hypertensive crises of various severity. We developed uniform diagnostic criteria for hypertensive crises that allowed to identify them and to assess their rate and severity. We studied 109 men and women (age 50–69) with hypertension, who were divided into 2 groups: patients who suffered from hypertensive crises (n=65) and patients with no crises (n=44). Complex assessment

included 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, duplex scan of carotid, vertebral and cerebral arteries, and MRI of the head. Clinical and pathogenetic features of the development and progression of chronic cerebrovascular diseases in patients with hypertension were disclosed, and profile characteristics of such a type of patients with hypertensive crisis were described. We plan to continue the prospective follow-up and to assess the efficacy of antihypertensive treatment for the prevention of recurrent crises.

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

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

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

Андреева О.С. – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Горностаева Г.В. – вед. науч. сотрудн лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Ощепкова Е.В. – рук. отд координации и мониторинга науч. программ, рук. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ;

Лазарева Н.В. – ст. науч. сотр. отд. Регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ;

Прокопович М.Е. – науч. сотрудн лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН;

Суслина З.А. – академик РАН, директор ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Демиелинизирующий оптический неврит: корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии

В.В. Нероев, Е.К. Елисеева, М.В. Зуева, В.С. Лысенко, М.Н. Захарова, И.В. Цапенко, Н.А. Семенова, Т.О. Симанив

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России;  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Представлен анализ данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) на 61 гексагональный элемент в трех группах больных: 1) с рассеянным склерозом (РС) и оптическим невритом (ОН) (14 пациентов); 2) с ОН неясного генеза (19 пациентов) и 3) с ОН инфекционной этиологии (12 пациентов). У больных РС выявлена корреляционная взаимосвязь латентности компонента P1 мфЭРГ в зоне периферии с толщиной сетчатки в центральной зоне во всех квадрантах глазного дна (кроме верхнего) и тотальным макулярным объемом, что позволяет использовать данный параметр мфЭРГ в качестве маркера прогрессирования заболевания. Результатами исследования обосновано, что расчет отношения плотности R/R<sub>0</sub> мфЭРГ может быть рекомендован в качестве дополнительного маркера острого процесса в функциональной диагностике. Для пациентов с ОН инфекционной этиологии характерно снижение толщины сетчатки в перифероальной зоне в темпоральном и нижнем квадрантах и снижение плотности и амплитуды компонента P1 во всех кольцах.*

**Ключевые слова:** оптический неврит, рассеянный склероз, сетчатка, оптическая когерентная томография, мультифокальная электроретинография.

Рассеянный склероз – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), встречающееся в основном у лиц молодого возраста (средний возраст 29–33 года), характеризующееся полиморфизмом клинических форм, разнообразием течения и приводящее в итоге к ранней инвалидизации [1]. Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается около 3 млн больных РС, в России – около 300 тыс. [5, 21]. По данным различных авторов, около 45–80% случаев РС дебютируют с поражения зрительного нерва [3, 4, 16]. Дифференциальный диагноз изолированного ОН при РС вызывает определенные трудности, поскольку специфических патогномоничных тестов пока не существует.

При РС выявляются структурные и функциональные изменения не только головного мозга, но и сетчатки. Показано, что толщина слоя нервных волокон тесно коррелирует с паренхиматозной фракцией головного мозга [10, 15]. Аксоны ганглиозных клеток сетчатки не миелинизированы, в связи с чем аутоиммунное воспаление и нейродегенерация в сетчатке при РС аналогичны первичному поражению серого вещества головного мозга. Поэтому сетчатка является уникальной структурой для исследования механизмов нейродегенерации [19, 20].

С введением метода регистрации мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мфЗВП) появилась возможность топографического исследования зрительного нерва с измерением амплитуды и латентности с производными локальных зрительных ответов при стимуляции множества зон сетчатки [6, 12, 13, 17]. Было показано, что

мфЗВП могут быть не только чувствительным методом выявления ОН, но и потенциальным маркером последующего развития РС у пациентов как с ОН, так и с клинически изолированным синдромом (КИС) [8, 9]. Это важно, потому что известные маркеры не в полной мере объясняют риск развития РС после эпизода ОН. Например, наиболее ценным предиктором развития РС является наличие поврежденного белого вещества, обнаруженных на МРТ головного мозга. Однако, согласно результатам клинического исследования «Экспериментальное лечение оптических невритов» («The Optic Neuritis Treatment Trial») [7], риск развития РС в ближайшие 10 лет при наличии очагов на МРТ составил только 56%. При отсутствии очаговых поражений на МРТ риск развития заболевания снижался до 22%. Это свидетельствует о необходимости поиска новых критериев, позволяющих прогнозировать степень риска РС.

Способность мфЗВП выявлять локальные зоны неврологической дисфункции и, возможно, мониторировать восстановление ответов при демиелинизации после эпизода ОН, делает его потенциально полезным клиническим инструментом [11]. Улучшение амплитуды ответа или повышение скорости проведения импульсов при серийных записях мфЗВП позволяет оценивать наличие и топографию поражения, степень потери аксонов и скорость ремиелинизации в различных секторах зрительного нерва. Изменения параметров мфЗВП могут служить показателями различных патологических паттернов заболевания зрительного нерва. В частности, с помощью мфЗВП были определены две различные модели эволюции заболевания у пациентов с первым эпизодом ОН – модели с высоким и низким риском РС, что поддержива-

ет концепцию гетерогенности ранних поражений зрительной системы при РС [13].

МфЭРГ – гораздо менее специфичный метод функциональной диагностики поражений зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки. Однако он позволяет оценить вовлечение в патологический процесс нейронов сетчатки, расположенных дистальнее ганглиозных клеток. В 2011 г. S. Saidha и соавт. [19] с помощью спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) и регистрации мфЭРГ описали новый фенотип РС с первичным вовлечением сетчатки в патологический процесс. У данных пациентов имелось преимущественное истончение макулярной области со значительным снижением толщины внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки на фоне относительно сохранного слоя ганглиозных клеток. По сравнению с РС классического течения, данный фенотип РС отличало поражение нейронов ядерных слоев сетчатки, возникающее независимо от патологии зрительного нерва (ЗН).

В нашем исследовании [2] было показано изменение функции нейронов и внутренней и наружной сетчатки у больных ремитирующим РС и описаны морфофункциональные ассоциации, которые могут быть использованы как дополнительные критерии диагностики. Учитывая ценность корреляций морфологических и функциональных исследований и необходимость поиска новых критериев диагностики, дифференциальной диагностики и прогноза РС, целью нашей работы было изучение корреляции толщины центральной зоны сетчатки по данным ОКТ и мфЭРГ у больных ОН различной этиологии.

## Пациенты и методы исследования

Обследование проводилось у 45 больных, которые были разделены на 3 группы:

*Группа 1* включала 14 больных РС ремитирующего течения с односторонним ОН в анамнезе. В группе преобладали женщины (10:4). Возраст пациентов в среднем составил 33,4 года (от 20 до 54 лет), длительность заболевания – от 1 до 5 лет, тяжесть течения РС по шкале EDSS –  $2,7 \pm 0,6$  баллов. На МРТ выявлялось 2 и более очагов. Острота зрения без коррекции в среднем составляла  $0,25 \pm 0,73$ , с коррекцией –  $0,74 \pm 0,24$ . На глазном дне в 87,7% случаев отмечалось побледнение всего диска зрительного нерва (ДЗН) или его темпоральной половины с четкими границами. Ход и калибр сосудов не изменен. В макулярной зоне и на периферии – без видимых изменений.

*Группа 2* – 19 пациентов с перенесенным изолированным ОН неясной этиологии (15 женщин, 4 мужчин) без очаговой патологии на МРТ, без подтвержденного диагноза РС. Средний возраст пациентов составил 32,2 года (от 21 до 47). Острота зрения без коррекции в среднем составила  $0,42 \pm 0,58$  (включая два случая потери зрения до ноля), с коррекцией –  $0,66 \pm 0,33$ . При офтальмоскопии в 62% случаев не выявлялось каких-либо изменений на глазном дне. В 18% случаев отмечалось побледнение всего ДЗН или его темпоральной половины. Границы ДЗН четкие, ход и калибр сосудов не изменен. В макулярной зоне и на периферии – без видимых изменений. В 20% выявлялась ступенчатость границ ДЗН, расширение ретинальных вен.

*Группа 3* – 12 пациентов с изолированным ОН доказанной инфекционной этиологии (9 женщин, 3 мужчин). Средний

возраст пациентов – 37,7 лет (от 23 до 58 лет). Острота зрения без коррекции составила  $0,32 \pm 0,45$ , с коррекцией –  $0,72 \pm 0,35$ . При офтальмоскопии в 68% случаев не выявлялось каких-либо изменений на глазном дне. В 32% случаев отмечалось побледнение всего ДЗН или его темпоральной половины. Границы ДЗН четкие, ход и калибр сосудов не изменен. В макулярной зоне и на периферии без видимых изменений. В 12% выявлялась ступенчатость границ ДЗН, расширение ретинальных вен.

Пациентам всех трех групп проводились стандартное офтальмологическое обследование, мфЭРГ и ОКТ, неврологическое обследование и МРТ головного мозга. Пациентам группы 3 осуществлялось серологическое исследование крови на противоионные антитела (ИФА). МРТ головного мозга выполняли на приборе Avanto «Siemens» (Германия) мощностью 1,5 Т. Исследование выполняли в стандартных режимах (для выявления очагов), в режиме подавления жира (измерение поперечного сечения, накопление контраста) и в режиме оценки атрофии головного мозга. ОКТ проводили на приборе Stratus 3000 OCT, «Carl-Zeiss» (Германия), использовали протокол сканирования Macular Thickness, измеряли тотальный макулярный объем (ТМО), фовеальную толщину сетчатки (ФТС) в пределах 1 мм относительно центра разрыва, толщину сетчатки по внутреннему (от 1 до 3 мм) и наружному (от 3 до 6 мм) диаметрам сканирования.

МфЭРГ регистрировали на диагностической системе RETPort/scan21 (Roland Consult, Германия) в соответствии с рекомендациями Международного общества клинических электрофизиологов зрения [19] на стимул в виде гексагональной матрицы, состоящей из 61 шестиугольного элемента. Запись проводили монокулярно в условиях световой адаптации. Интенсивность фона – 94–96 люкс. Анализировали пиковую латентность N1 и P1 волн (Т, мс), амплитуду (А, мкВ) и плотность (D, нВ/град<sup>2</sup>) P1 компонента в мультифокальном ответе первого порядка по пяти кольцам R<sub>1</sub>–R<sub>5</sub> в направлении от центральной зоны (в точке фиксации взора) к периферии. Кольцо 1 с радиусом 1,86° соответствовало центральному гексагону с общим угловым размером 3,72°. Последующие кольца 2–5 имели усредненные внутренние и наружные радиусы, соответственно, 1,86–6,3°, 6,3–11,56°, 11,56–17,82° и 17,82–25,04° эксцентричнее точки фиксации. На основании данных угловых размеров рассчитаны диаметры колец в миллиметрах, проведено сопоставление с анатомическими зонами глазного дна.

Для статистической обработки использовали программу Statistica 8.0. Определяли средние значения и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) или ошибку средней ( $M \pm m$ ). Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Основные количественные параметры, характеризующие полученные результаты, представлены в табл. 1 и 2.

По данным ОКТ (табл. 1), в перифовеальной зоне (1–3 мм) у больных РС (группа 1) как на пораженных, так и на интактных глазах отмечалась тенденция к уменьшению толщины сетчатки по всем квадрантам. Наибольшие изменения обнаружены в темпоральном квадранте, наименьшие – в верхнем. Снижение толщины сетчатки не зависело от

таблица 1: Показатели ОКТ по кольцам R<sub>1</sub>–R<sub>5</sub> у пациентов с РС и ОН (группа 1), у пациентов с ОН неясного генеза (группа 2) и у пациентов с изолированным ОН инфекционной этиологии (группа 3).

Показатель ОКТ	Квадранты	Норма	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина сетчатки в зоне 1–3 (мм)	T	280±27,0	256,47±26,84	256,32±36,05	263,42±36,05
	N	270±28,0	261,00±27,21	268,32±39,03	284,17±81,27
	S	273±27,0	264,36±26,76	273,21±38,87	273,50±66,58
	I	274±25,0	262,14±27,50	266,68±35,92	265,58±70,86
Толщина сетчатки в зоне 3–6 (мм)	T	264±38,0	220,71±21,16	237,95±34,97	231,58±46,30
	N	220±38,0	240,43±23,92	261,11±32,71	260,08±77,15
	S	258±24,0	232,07±23,87	250,16±33,39	251,25±50,99
I	244±24,0	222,79±21,93	248,68±23,67	246,00±55,15	
ТМО		7,13±0,62	6,67±0,64	7,06±0,78	7,11±1,61
ФТС		187,0±21,0	202,07±31,20	227,32±47,54	246,75±69,96

давности процесса. У пациентов снижался ТМО в среднем на 11%, что свидетельствует о возможном вовлечении в патологический процесс не только ганглиозных клеток, но и дистально расположенной сетчатки (биполярные клетки и фоторецепторы).

Для группы 2 (больные ОН без очаговой патологии на МРТ) выявлено уменьшение толщины сетчатки для темпорального и нижнего квадрантов. Для назального и верхнего квадрантов изменений выявлено не было, что резко отличало больных с ОН без очаговой патологии на МРТ от больных РС. ТМО был в пределах нормы на обоих глазах. Поскольку изолированный ОН часто является первым признаком дебюта РС, логично предположить, что выявление снижения толщины сетчатки в назальном и верхнем квадрантах в перифовеальной зоне может быть маркером манифестации РС. У пациентов, входящих в группу 3 (больные ОН инфекционной этиологии), отмечалось снижение толщины сетчатки в перифовеальной зоне в темпоральном и нижнем квадрантах, так же как и в группе 2 у больных ОН без диагностированного РС. Но, в отличие от группы 2, было выявлено увеличение толщины сетчатки в назальном квадранте по сравнению с нормой, что, возможно, является отличительным признаком недемиелинизирующей этиологии ОН у обследованных пациентов.

В парафовеальной зоне (3–6 мм) в группе 1 у больных РС на ОКТ отмечалось снижение толщины слоев сетчатки (в среднем, на 10–15%), выраженное для всех квадрантов, кроме назального. Во группе 2 у больных с изолированным ОН снижение толщины сетчатки (на 10% от нормы) было выявлено только в темпоральном квадранте. Таким образом, отличительной особенностью больных с ОН без очаговой патологии на МРТ (группа 1) от больных РС (группа 2) являлись отсутствие изменений в нижнем квадранте и меньшая степень изменений во всех квадрантах. При этом в назальном квадранте толщина сетчатки была выше нормальных значений. У больных с инфекционным оптическим невритом (группа 3) выявлено повышение толщины сетчатки в назальном и темпоральном квадрантах. Остальные изменения были недостоверными. Толщина сетчатки на парном глазу не отличалась от нормы.

При регистрации мфЭРГ исследовали плотность, амплитуду и латентность компонента P1 (табл. 2, рис. 1). В группе 1

таблица 2: Показатели мфЭРГ по кольцам R<sub>1</sub>–R<sub>5</sub> у пациентов с РС и ОН (группа 1), у пациентов с ОН неясного генеза (группа 2) и у пациентов с изолированным ОН инфекционной этиологии (группа 3).

Показатель	Квадранты	Норма	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Плотность P1 (нВ/град <sup>2</sup> )	1	120,55±12,09	126,45±73,8	93,65±54,16	101,56±37,68
	2	47,05±8,56	51,86±19,99	43,03±18,64	41,12±15,64
	3	33,05±4,31	33,23±16,35	26,00±9,81	24,54±9,44
	4	18,85±3,46	17,84±4,16	16,23±6,49	18,67±5,36
	5	18,3±4,67	14,68±3,38	15,62±6,88	15,28±1,94
Амплитуда P1 (мкВ)	1	2,03±0,33	1,52±0,92	1,38±0,53	1,51±0,79
	2	1,43±0,15	0,83±0,19	0,81±0,30	0,75±0,20
	3	1,55±0,11	0,73±0,14	0,72±0,23	0,65±0,18
	4	1,4±0,09	0,66±0,14	0,62±0,20	0,62±0,08
	5	1,30±0,1	0,70±0,15	0,79±0,29	0,72±0,15
Пиковая латентность P1 (мс)	1	36,29±2,04	37,40±9,73	40,39±7,12	33,44±5,16
	2	33,05±3,56	35,15±6,89	36,92±5,59	32,85±2,32
	3	31,75±4,07	31,98±7,72	36,95±5,23	30,90±4,20
	4	33,71±2,4	31,30±4,56	38,02±6,34	31,28±2,37
	5	34,34±2,28	32,48±4,47	38,21±6,90	32,60±1,95
Отношение R <sub>1</sub> /R <sub>x</sub>	1	1	1	1	1
	2	2,56216791	2,48±1,19	2,75±1,90	2,26±0,93
	3	3,64750378	4,00±1,92	4,22±2,01	3,82±1,04
	4	6,39522546	7,40±4,72	6,73±2,73	6,02±1,88
	5	6,58743169	8,62±4,01	7,36±4,42	6,80±2,45

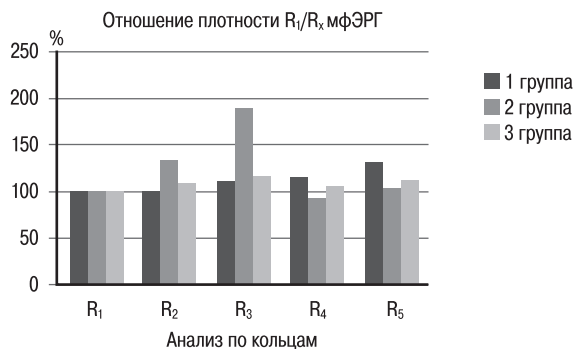


рис. 1: Отношение плотности P1 в R<sub>1</sub> к плотности в кольцах R<sub>1</sub>–R<sub>5</sub> (% от нормы).

у больных РС установлено небольшое возрастание плотности компонента P1 в центральном гексагоне, несколько более выраженное во 2-м кольце (перифовеа), а также умеренное угнетение на средней периферии в кольцах R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>. В группе 2 на глазу с ОН обнаружено снижение плотности компонента P1 во всех кольцах, кроме четвертого. Максимальное снижение плотности выявлено в третьем кольце (R<sub>3</sub>) – в зоне перифовеа (6,3–11,56°). Таким образом, группу с изолированным ОН без очаговой патологии отличает от группы с подтвержденным диагнозом РС разнонаправленность изменений компонента P1 мфЭРГ в кольцах R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>. В группе 3 с ОН инфекционной этиологии на больном глазу обнаружено снижение плотности P1 во всех кольцах.



таблица 3: Корреляционная взаимосвязь толщины сетчатки по квадрантам в зонах перифовеа и парафовеа, а также тотального макулярного объема с параметрами P1 компонента мфЭРГ ( $p \leq 0,005$ ).

	Density_1	AmpP1_1	LatP1_1	Density_2	AmpP1_2	LatP1_2
T (1–3 мм)	0,228	0,328	-0,096	0,209	0,585	<b>-0,612</b>
	$p=0,501$	$p=0,325$	$p=0,778$	$p=0,536$	$p=0,076$	<b><math>p=0,046</math></b>
N (1–3 мм)	0,284	0,44	-0,099	0,275	0,615	<b>-0,667</b>
	$p=0,397$	$p=0,175$	$p=0,771$	$p=0,413$	$p=0,058$	<b><math>p=0,025</math></b>
S (1–3 мм)	0,291	0,191	-0,11	0,182	0,606	<b>-0,611</b>
	$p=0,384$	$p=0,573$	$p=0,746$	$p=0,592$	$p=0,063$	<b><math>p=0,046</math></b>
I (1–3 мм)	0,218	0,473	-0,03	0,291	0,582	<b>-0,611</b>
	$p=0,518$	$p=0,141$	$p=0,929$	$p=0,384$	$p=0,078$	<b><math>p=0,046</math></b>
T (3–6 мм)	0,073	0,238	-0,132	0,215	0,562	<b>-0,789</b>
	$p=0,831$	$p=0,481$	$p=0,698$	$p=0,525$	$p=0,091$	<b><math>p=0,004</math></b>
N (3–6 мм)	0,251	0,416	0,0944	0,52	0,629	<b>-0,622</b>
	$p=0,456$	$p=0,204$	$p=0,783$	$p=0,101$	$p=0,051$	<b><math>p=0,041</math></b>
S (3–6 мм)	-0,1	0,036	0,0165	0,1	0,424	<b>-0,566</b>
	$p=0,769$	$p=0,915$	$p=0,962$	$p=0,769$	$p=0,194$	<b><math>p=0,070</math></b>
I (3–6 мм)	0,1	0,386	-0,092	0,237	0,472	<b>-0,759</b>
	$p=0,769$	$p=0,245$	$p=0,788$	$p=0,483$	$p=0,168$	<b><math>p=0,007</math></b>
Толщина макулы	0,1	0,556	-0,209	-0,073	0,205	-0,455
	$p=0,769$	$p=0,076$	$p=0,536$	$p=0,831$	$p=0,569$	$p=0,159$
Тотальный макулярный объем	0,115	0,386	-0,126	0,28	0,576	<b>-0,774</b>
	$p=0,736$	$p=0,241$	$p=0,712$	$p=0,403$	$p=0,081$	<b><math>p=0,005</math></b>

В группе 1 у больных с РС на больном глазу выявлено резкое превышение амплитуды компонента P1 мфЭРГ, зарегистрированного от 1-го гексагона. В группах 2 и 3 на глазах с ОН наблюдалось снижение амплитуды P1 во всех кольцах мфЭРГ, наиболее значительное – в кольцах R<sub>3</sub>

(6,3–11,56°) и R<sub>4</sub> (11,56–17,82°). При исследовании отношения плотности компонента P1 от первого гексагона (рис. 1) к плотности P1 в других кольцах мфЭРГ наиболее значительные различия были выявлены во второй группе больных с ОН без РС для отношения R<sub>1</sub>/R<sub>3</sub> и (в меньшей степени) – R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>. Таким образом, расчет отношения плотности R<sub>1</sub>/R<sub>3</sub> может быть рекомендован в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики изучаемых заболеваний.

При анализе корреляции данных ОКТ и мфЭРГ нами исследовалась взаимосвязь толщины сетчатки по квадрантам в зонах перифовеа и парафовеа и тотального макулярного объема с параметрами P1 компонента мфЭРГ (табл. 3). Обнаружена достоверная отрицательная корреляция между латентностью P1 в кольце R<sub>2</sub> (1,86–6,3°) и всеми параметрами ОКТ для каждого квадранта в зоне парафовеа, а также темпорального, назального и нижнего квадрантов в зоне перифовеа. Чем ниже толщина сетчатки, тем более замедлена пиковая латентность P1. Для других двух групп подобная корреляция не обнаружена.

Таким образом, у больных РС изменения латентности P1 во втором кольце ассоциируются с истончением сетчатки в центральной зоне во всех квадрантах (кроме верхнего) и снижением ТМО, что позволяет использовать данный параметр мфЭРГ в качестве маркера не только функциональных, но и структурных изменений сетчатки при прогрессировании заболевания. Для больных ОН без очаговой патологии на МРТ характерно снижение толщины сетчатки в перифовеальной зоне для темпорального и нижнего квадрантов, в парафовеальной зоне – для темпорального квадранта, снижение плотности и амплитуды компонента P1 в кольцах R<sub>1</sub>–R<sub>3</sub> и R<sub>5</sub>, а также повышение плотности R<sub>1</sub>/R<sub>3</sub> в кольце R<sub>3</sub> мфЭРГ. Значение отношения плотности P1 R<sub>1</sub>/R<sub>3</sub> может быть рекомендовано в качестве дополнительного маркера для диагностики остро го процесса. Для пациентов с ОН инфекционной этиологии характерно снижение толщины сетчатки в перифовеальной зоне в темпоральном и нижнем квадрантах и снижение плотности и амплитуды компонента P1 во всех кольцах.

## Список литературы

1. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз: Избранные вопросы теории и практики. М., 2000.
2. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремитирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели. Росс. офтальмол. журн. 2012; 4: 63–68.
3. Переседова А.В., Стойда Н.И., Аскарлова Л.Ш. и др. Результаты исследования авонекса при рассеянном склерозе. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2010; 3: 20–24.
4. Романова Е.В., Белозеров А.Е. Стереоскопическое зрение у больных с рассеянным склерозом. В кн.: Актуальные вопросы нейроофтальмологии: мат.-лы V Моск. науч.-практ. нейроофтальмол. конф. М., 2001: 82.
5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕД пресс-информ, 2010.
6. Baseler H.A., Sutter E.E., Klein S.A., Carney T. The topography of visual evoked response properties across the visual field. EEG Clin. Neurophysiol. 1994; 90: 65–81.

7. Beck R.W., Trobe J.D., Moke P.S. et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Arch. Ophthalmol. 2003; 121: 944–949.
8. Fraser C., Klistorner A., Graham S.L. et al. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. Ophthalmology 2006; 107: 2283–2299.
9. Fraser C., Klistorner A., Graham S.L. et al. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2006; 63: 847–850.
10. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 2007; 69: 1603–1609.
11. Hood D.C., Odel J.G., Zhang X. Tracking the recovery of local optic nerve function after optic neuritis: a multifocal VEP study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41: 4032–4038.
12. Hood D.C., Ohri N., Bo Yang E. et al. Determining abnormal latencies of multifocal visual evoked potentials: a monocular analysis. Doc. Ophthalmol. 2005; 109: 189–199.

13. *Klistorner A., Graham S., Fraser C. et al.* Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 4549–4556.

14. *Klistorner A.I., Graham S.L., Grigg J.R., Billson F.A.* Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39: 937–950.

15. *Lamirel C., Newman N.J., Bioussé V.* Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 2010; 166: 978–986.

16. *Matthews B., Compston A., Ebers G. et al.* Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998: 186–190.

17. *Ruseckaite R., Maddess T., Danta G. et al.* Sparse multifocal stimuli for the detection of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 904–913.

18. *Sadovnick A.D., Ebers G.C.* Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20: 17–29.

19. *Saidha S., Ibrahim M.A., Eckstein C. et al.* Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011; 134: 518–533.

20. *Saidha S., Syc S.B., Durbin M.K. et al.* Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult. Scler.* 2011; 17: 1449–1463.

21. *Trapp B.D., Nave K.A.* Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.* 2008; 31: 247–269.

## Demyelinating optical neuritis: correlation of data of optical coherence tomography and multifocal electroretinography

V.V. Neroev, E.K. Eliseeva, M.V. Zueva, V.S. Lysenko, M.N. Zakharova, I.V. Tsapenko, N.A. Semenova, T.O. Simaniv

*Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz, Ministry of Health;  
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Keywords:** optical neuritis, multiple sclerosis, retina, optical coherence tomography, multifocal electroretinography.

The analysis of optical coherence tomography and multifocal electroretinography (mfERG) at 61 hexagons data is presented in three groups of patients: (1) with multiple sclerosis (MS) and optical neuritis (ON) (14 patients), (2) with ON of unknown etiology (19 patients), and (3) with ON of infectious etiology (12 patients). In patients with MS, the correlation of the P1 component latency of mfERG in the perifovea with retinal thickness in the central zone in all quadrants of fundus (except superior), as well as with the total macular volume was

revealed, that allows using this mfERG parameter as a marker of MS progressing. The results of our study showed that the calculation of the ratio in the density of P1 R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub> may be recommended as an additional marker of acute process in functional diagnosis. Patients with ON of infectious etiology were characterized by the decrease in the retinal thickness in a perifoveal zone of temporal and inferior quadrants and the reduction in the density and the amplitude of P1 in all rings.

**Контактный адрес:** Елисеева Елена Константиновна – асп. отд. патологии сетчатки ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19. Тел.: +7 (926) 203-06-87; факс: +7 (495) 623-73-53. E-mail: eliseevaek@yandex.ru;

В.В. Нероев – зав. отд. патологии сетчатки ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;

М.В. Зуева – зав. лаб. клин. физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;

В.С. Лысенко – вед. науч. сотр. отд. патологии сетчатки ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;

М.Н. Захарова – вед. науч. сотр. 6-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

И.В. Цапенко – ст. науч. сотр. лаб. клин. физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;

Н.А. Семенова – лаборант-исследователь лаб. клин. физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;

Т.О. Симанив – асп. 6-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Антиамнестический эффект дихолина сукцината на моделях амнезии у крыс, вызванной введением скополамина или действием максимального электрошока

А.К. Сариев, В.М. Рычихин, Д.А. Абаимов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;  
ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН (Москва)

*Изучены антиамнестические свойства дихолина сукцината на моделях амнезии, вызванной введением скополамина или действием максимального электрошока в тесте условного рефлекса пассивного избегания. опыты проводились на беспородных крысах-самцах. Выявлено, что субхроническое введение дихолина сукцината в дозе 25 мг/кг обладает выраженным антиамнестическим действием. Показано, что антиамнестический эффект дихолина сукцината при амнезии, вызванной максимальным электрошоком, выражен в большей степени, чем при скополаминовой амнезии.*

**Ключевые слова:** дихолин сукцинат, антиамнестический эффект, скополамин, максимальный электрошок, условный рефлекс пассивного избегания.

В связи с тенденцией к общему постарению населения все большую актуальность приобретают различные геронтологические нейродегенеративные заболевания, такие, например, как, болезнь Альцгеймера (БА) [5]. Чаще всего она обнаруживается у людей старше 65 лет. Общепризнанная заболеваемость на 2006 г. оценивалась в 26,6 млн чел., а к 2050 г. число больных может вырасти вчетверо [1]. На сегодняшний день все большее развитие получает гипотеза о том, что одним из ранних событий в патогенезе деменции альцгеймеровского типа является снижение чувствительности нейрональных инсулиновых рецепторов, вызывающее дисбаланс в окислительном обмене глюкозы и энергетический дефицит в чувствительных к инсулину церебральных структурах [7]. В определенном смысле БА можно охарактеризовать как метаболическое заболевание с существенным и прогрессирующим нарушением способности мозга к утилизации глюкозы и реагированию на стимуляцию инсулином и инсулиноподобным фактором роста (ИФР) [8]. Современные знания о молекулярных механизмах развития БА позволяют создавать целевые препараты с направленным действием на различные патогенетические звенья данного заболевания – таргетное патогенетическое лечение [2].

Одним из потенциальных препаратов выбора для патогенетической терапии БА может считаться дихолин сукцинат (ДХС). ДХС может быть охарактеризован как *нейрональный инсулин-сенситайзер* – вещество, увеличивающее чувствительность инсулиновых рецепторов головного мозга к действию эндогенного инсулина. Препарат действует на уровне активации инсулинового рецептора, усиливая актив-

ность рецепторной тирозинкиназы посредством активации респираторной цепи митохондрий, в ответ на неэффективные субоптимальные концентрации инсулина [3, 4, 6].

**Целью** настоящего исследования явилось выявление антиамнестических свойств ДХС на моделях амнезии, вызванной скополамином и максимальным электрошоком.

## Материалы и методы

Исследования влияния ДХС на общее состояние и поведение проводились в опытах на половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. Животные размещались по 10 особей в пластмассовых клетках. Содержание животных соответствовало СанПиН 2.1.2.12-18-2006 «Санитарные правила по обустройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Соблюдались этические правила гуманного обращения с животными, изложенные в директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС. Стандартная лабораторная диета соответствовала действующим нормам. Животные содержались в условиях свободного доступа к воде и корму при температуре 21°C и постоянном световом дне 14 часов (включением света в 8 час утра). Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития России №708н от 23 августа 2010 г.).

*Условный рефлекс пассивного избегания.* Основная исследовательская парадигма, использованная в работе – условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ). Он является



базисной методикой изучения препаратов, влияющих тем или иным образом на обучаемость и память, и позволяет выявлять как улучшение памяти (ноотропный эффект), так и ее ухудшение (амнестический эффект). УРПИ основан на врожденном норковом рефлексе грызунов – стремлении к ограниченному затемненному пространству. Выработку УРПИ у крыс проводили по методике R. Adera et al. [6] на приборе «Lafayette Instrument Co» (США).

Крысу сажали на ярко освещенную платформу (250x70 мм) хвостом к квадратному отверстию (60x60 мм), снабженному гильотинной дверью и ведущему в камеру (400x400x400 мм) с электродным полом. Вследствие норкового рефлекса после обнаружения входа в темный отсек крыса переходила в него и стремилась находиться там большую часть времени. Регистрировали латентный период первого захода в затемненное отделение, а затем в течение 180 с от момента помещения животного в экспериментальную камеру отмечали суммарное время пребывания в темном отсеке. По истечении 180 с в момент, когда крыса оказывалась в затемненном отделении, отверстие закрывали и наносили животному неизбежное электрошоковое раздражение через пол (5 ударов, сила тока – 0,45 мА, длительность каждого импульса составляла 1 с, интервал между последовательными импульсами – 2 с).

При воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения крысу сажали на платформу хвостом к отверстию и регистрировали латентный период захода животного в темное отделение, а затем в течение 180 с отмечали суммарное время пребывания в темном отсеке и на висячей платформе.

**Введение веществ.** Крысы были случайным образом разделены на 5 групп по 10 животных в каждой группе. Животным 1-й и 2-й групп в течение 7 дней вводили ДХС в дозе 25 мг/кг веса внутримышечно (в/м); 3-я, 4-я и 5-я группы получали дистиллированную воду в/м в эквивалентном объеме. На следующий день эксперимента проводили обучение УРПИ в сочетании с двумя типами амнестических воздействий (рис. 1):

- 1) амнезия УРПИ, вызванная введением скополамина – крысам 1-й и 3-й групп за 30 мин до обучения УРПИ вводили скополамин (блокатор мускариновых типа холинорецепторов) в дозе 1,3 мг/кг веса внутривентриально (в/б);
- 2) амнезия УРПИ, вызванная действием максимального электрошока (МЭШ) – крысам 2-й и 4-й групп непосредственно после обучения УРПИ наносился электросудорожный шок через электроды, наложенные на роговицу глаз (15–20 мА, 200–500 мс).

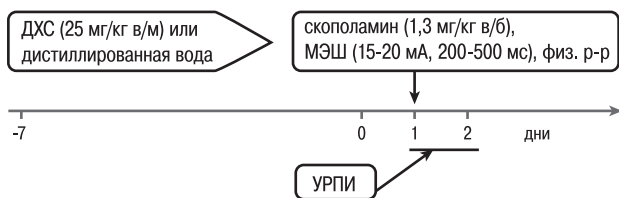


рис. 1: Схема эксперимента по изучению антиамнестической активности ДХС в тестах амнезии УРПИ.

Воспроизведение рефлекса во всех группах проводили через 24 час после обучения.

Учитывая наличие индивидуальных различий в исходной выраженности норкового рефлекса и в степени обученности каждого животного, наряду с измерением абсолютной величины латентного периода захода в темную камеру при тестировании вычисляли также прирост этого показателя при тестировании (ЛП<sub>2</sub>) по сравнению с 1-м днем (ЛП<sub>1</sub>) по формуле:

$$\Delta \text{ЛП} = \text{ЛП}_2 - \text{ЛП}_1.$$

С целью сравнения выраженности антиамнестического эффекта ДХС на обеих моделях амнезии вычисляли относительный показатель антиамнестического эффекта (А<sub>э</sub>) по формуле:

$$A_{\text{э}} = (\text{Л}_{\text{ДХС}} - \text{Л}_{\text{амнезия}}) / (\text{Л}_{\text{контроль}} - \text{Л}_{\text{амнезия}}) \times 100\%,$$

где Л<sub>ДХС</sub> – латентность захода в темную камеру группы крыс, получавшим ДХС; Л<sub>контроль</sub> – среднее латентное время захода в темную камеру крыс группы пассивного контроля, Л<sub>амнезия</sub> – латентность захода в группе, которой либо вводился скополамин перед обучением, либо наносился электрошок после обучения.

## Результаты и обсуждение

Во всех сериях экспериментов введение скополамина вызывало стабильный и воспроизводимый результат:

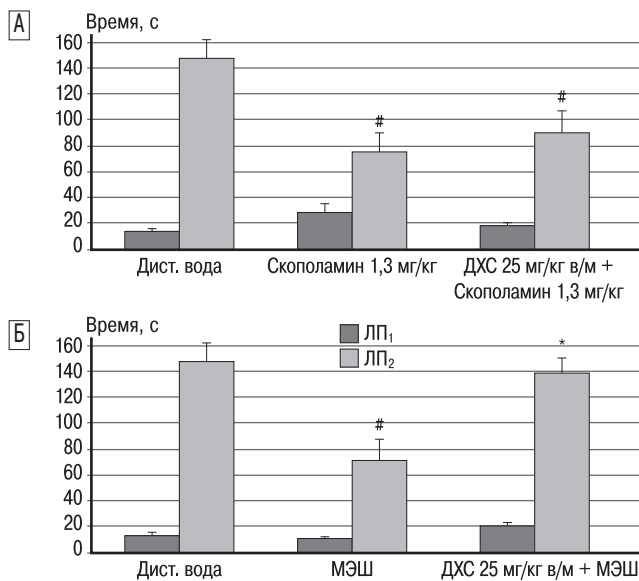


рис. 2: Эффект ДХС в тесте скополаминовой амнезии (А) и амнезии, вызванной МЭШ (Б).

По оси абсцисс:

А. Дистиллированная вода. Пассивный контроль с введением дистиллированной воды, n=10; Скополамин. Активный контроль – скополамин 1,3 мг/кг, n=10; ДХС 25 мг/кг + скополамин 1,3 мг/кг, Дихолина Сукцинат (25 мг/кг), 7 дней + скополамин 1,3 мг/кг, n=10.

Б. Дистиллированная вода. Пассивный контроль с введением дистиллированной воды, n=10; МЭШ. Активный контроль – максимальный электрошок, n=10; ДХС 25 мг/кг + МЭШ. Дихолина Сукцинат (25 мг/кг), 7 дней + МЭШ, n=10.

По оси ординат:

Время, с. ЛП<sub>1</sub> – абсолютная величина латентного периода захода в темную камеру в первый день; ЛП<sub>2</sub> – абсолютная величина латентного периода захода в темную камеру при тестировании.

# p<0,05 – достоверность различий относительно пассивного контроля;

\* p<0,05 – достоверность различий относительно активного контроля.

у животных наблюдалась выраженная амнезия навыка, выработанного УРПИ, о чем свидетельствует укорочение латентного периода захода в темную камеру при воспроизведении навыка (рис. 2А). При субхроническом введении ДХС в дозе 25 мг/кг в/м до обучения УРПИ при его воспроизведении отмечалась тенденция к ослаблению амнестического эффекта скополамина, что выражалось в увеличении латентного времени захода крыс в темную камеру по сравнению с группой животных, получавших только скополамин (рис. 2А).

Корнеальный электрошок, нанесенный непосредственно после обучения, вызывал четкий амнестический эффект у контрольной группы крыс (рис. 2Б). Субхроническое введение ДХС в дозе 25 мг/кг в/м достоверно ослабляло выраженность шоковой амнезии, увеличивая латентное время захода в темную камеру в 2 раза (рис. 2Б).

Таким образом, ДХС при субхроническом введении в дозе 25 мг/кг в/м обладает выраженным антиамнестическим

действием в тесте амнезии УРПИ, индуцированной МЭШ, и имеет характер тенденции при амнезии, вызванной введением скополамина. Об этом свидетельствуют коэффициенты антиамнестического действия вещества: для скополаминовой амнезии – 30%, а для амнезии, вызванной максимальным электрошоком, – 78%.

Проведенные эксперименты показали перспективность ДХС в качестве кандидатного соединения для лечения расстройств памяти различного генеза (поскольку это показано в различных моделях амнезии), что немаловажно в связи с ключевым значением данного симптома при таком распространенном нейродегенеративном заболевании, как БА.

Это направление заслуживает дальнейших исследований, нацеленных на разработку и внедрение в практику новых подходов к лечению заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом.

## Список литературы

1. *Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А.* Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2010; 4: 10–14.
2. *Завалишин И.А., Переседова А.В.* Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2007; 1: 32–40.
3. *Рычихин В.М., Сариев А.К., Помяткин И.А.* Противосудорожный эффект дихолина сукцината на моделях первично-генерализованной эпилепсии у мышей. *Эксперим. клин. фармакол.* 2013; 3: 31–35.
4. *Сариев А.К., Рычихин В.М., Помяткин И.А., Воронина Т.А.* Противопаркинсоническое действие дихолина сукцината на

модели МФТП-индуцированного паркинсонизма. *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2011; 4: 33–36.

5. *Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.* Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анн. клин. эксперим. неврол.* 2007; 1: 5–9.

6. *Ader R., Weijnen W., Moleman P.* Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychon. Sci.* 1972; 26: 125–128.

7. *Hoyer S.* Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 1–3: 115–125.

8. *Rivera E.J., Goldin A.* Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J. Alzheimer's Dis.* 2005; 8: 247–268.

## Antiamnestic effect of dicholine succinate on models of amnesia caused by using scopolamine or electric irritation

A.K. Sariev, V.M. Rychikhin, D.A. Abaimov

*Research Center of Neurology RAMS;  
V.V. Zakusov Institute of Pharmacology RAMS (Moscow)*

**Keywords:** dicholine succinate, antiamnestic effect, scopolamine, electric irritation, conditional reflex of passive avoidance.

We studied antiamnestic properties of dicholine succinate on models of amnesia caused by using scopolamine or electric irritation in the test of conditional reflex of passive avoidance. The experiments were carried out on outbreed male rats. It was shown that sub-chronic introduction of dicholine succinate in

the dose of 25 mg/kg per day was characterized by a significant antiamnestic effect. The effect of dicholine succinate in amnesia caused by electric irritation was greater compared to that in the amnesia model caused by scopolamine.

**Контактный адрес:** Сариев Абрек Куангалиевич – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической фармакокинетики ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: danisarov@mail.ru;

Рычихин В.М. – науч. сотр. лаб. нейрoхимии ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН;

Абаимов Д.А. – науч. сотр. лаб. клинической фармакокинетики ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Новый метод исследования кинестетической чувствительности в неврологии

С.А. Гордеев, С.Г. Воронин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);

Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет) (Челябинск)

*Представлены возможности нового электрофизиологического метода регистрации кинестетических вызванных потенциалов (КВП), возникающих в ответ на пассивное сгибание кисти в лучезапястном суставе на угол 50° с угловым ускорением 350 рад/с<sup>2</sup>, для исследования кинестетической чувствительности у неврологических пациентов. Изменения КВП при различных типах, уровнях, локализации и степени поражения кинестетического анализатора обладают определенным своеобразием и воспроизводимостью, что позволяет использовать данный метод в качестве ценного дополнительного диагностического инструмента. Доказана возможность использования метода КВП для ранней диагностики нарушений проприоцептивной чувствительности. Метод КВП может способствовать более тонкому изучению нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе заболеваний, сопровождающихся нарушениями проприоцептивной чувствительности и двигательных функций.*

**Ключевые слова:** кинестетический вызванный потенциал, проприоцептивная чувствительность, неврологические заболевания.

Важнейшей составной частью неврологии и нейрофизиологии является изучение структурно-функциональной организации анализаторных систем мозга. Особое значение имеет исследование кинестетического анализатора, наиболее ответственного за восприятие организма как единого целого, осознание его собственного «Я». На важную роль кинестетической чувствительности (синонимы: глубокая, проприоцептивная чувствительность; суставно-мышечное чувство) в двигательной деятельности организма указывал И.М. Сеченов, когда писал, что «походка расстраивается несравненно больше от потери мышечного чувства, более темного, едва доходящего до сознания, чем от паралича осязательных ощущений, которые несравненно ярче» [3]. В дальнейшем многочисленными исследованиями было показано огромное значение проприоцептивной обратной связи в выстраивании двигательной активности человека [11, 12, 19]. В настоящее время доказана роль проприорецепции в моторном контроле и функциональной стабильности суставов [16] и в процессах навигации [10]. Кроме того, установлено большое значение кинестетической обратной связи в контроле локомоции [5]. Целый ряд исследований указывает на роль кратковременной кинестетической памяти в организации произвольных движений [6–8].

Изучение изменений кинестетического афферентного притока, возникающих в результате поражений центральных структур кожно-двигательного анализатора, является важнейшим этапом на пути понимания механизмов кинестетической чувствительности, а также патогенеза ряда неврологических заболеваний, характеризующихся нарушением сенсомоторных функций. В клинических исследованиях было выявлено нарушение проприоцептивной чувствительности при фокальной дистонии [15] и компрессионной миелопатии [13]. Влияние кинестетического дефицита на моторные функции выявлено у детей с различными формами детского церебрального паралича [4, 24]. Было обнаружено, что проприоцептивно-моторная

интеграция играет важную роль в патогенезе двигательных нарушений при болезни Паркинсона [9, 17].

Несмотря на значительный вклад, который внесли эти исследования в представления об организации кинестетического анализатора, его структурно-функциональные особенности изучены недостаточно. Это связано с отсутствием единого мнения о вкладе отдельных модальностей в кинестезию [14, 19, 20], с большой перемешанностью проприоцептивных, болевых, тактильных и температурных путей на уровне периферических нервов, спинного мозга и нижних отделов мозгового ствола и, соответственно, с трудностями избирательной активации проприоцептивных (кинестетических) рецепторов, а также с отсутствием адекватных избирательных воздействий на кинестетический анализатор и трудностью выделения его составляющих в проекциях общей соматосенсорной системы.

Учитывая изложенное выше, нами было создано электро-механическое устройство для адекватного избирательного кинестетического раздражения периферических проприорецепторов верхней конечности и на его основе разработана оригинальная методика регистрации КВП, возникающих в ответ на такое раздражение. **Целью** было совершенствование диагностики нарушений глубокой чувствительности и/или моторных функций у пациентов в неврологической клинике.

В клинической апробации приняли участие: 29 пациентов (19 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 32,4±2,5 года) с рассеянным склерозом (РС); 16 пациентов (10 мужчин и 6 женщин, 59,6±10,4 лет) с болезнью Паркинсона (БП), II стадия по функциональной шкале Хен-Яра; 7 больных (4 женщины и 3 мужчин, 65,4±12,9 лет), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне левой средней мозговой артерии; 9 больных (7 мужчин и 2 женщины, 37,4±3,1 года) с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ). Группу контроля для пациентов с РС составили 28 здоро-

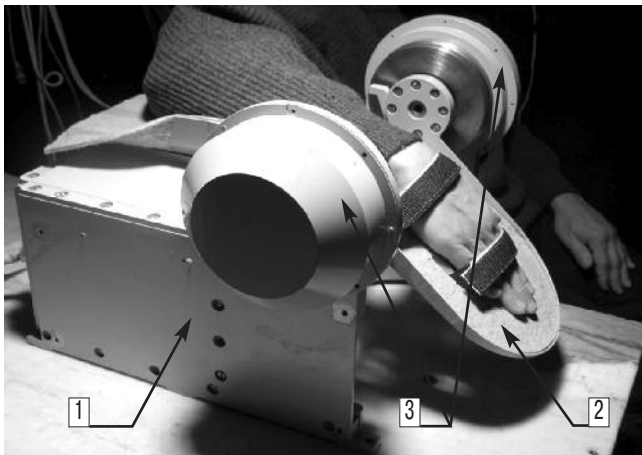


рис. 1: Общий вид электромеханического устройства для исследования кинестетической чувствительности.

Обозначения: 1 – корпус, 2 – подвижный ложемент, 3 – вентильный электродвигатель.

вых испытуемых, для пациентов с БП – 19, для больных с ОНМК – 10 и для больных с ЧМТ – 11 здоровых испытуемых, сравнимых с соответствующей группой пациентов по полу и возрасту. Каждый пациент и здоровый испытуемый подписывали информированное согласия на участие в исследовании.

Сущность разработанного метода исследования кинестетической чувствительности у человека заключается в следующем. В результате кинестетического раздражения верхней конечности в виде пассивного сгибания и/или разгибания кисти в лучезапястном суставе на угол  $50^\circ$  с максимальным угловым ускорением  $350 \text{ рад/с}^2$  создается мощный дозированный синхронизированный поток импульсов от периферических проприорецепторов, распространяющийся по нервам в кортикопетальном направлении и вызывающий изменение биоэлектрической активности мозга – *кинестетический вызванный потенциал*, который

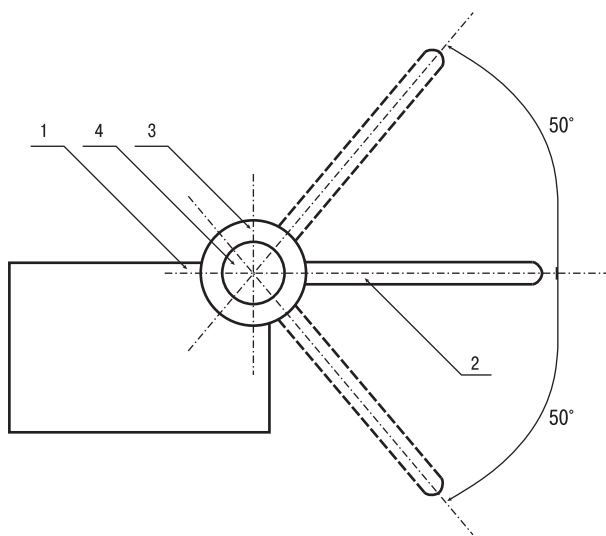


рис. 2: Кинематическая схема электромеханического устройства для исследования кинестетической чувствительности.

Обозначения: 1 – корпус, 2 – подвижный ложемент, 3 – вентильный электродвигатель, 4 – датчик угла.

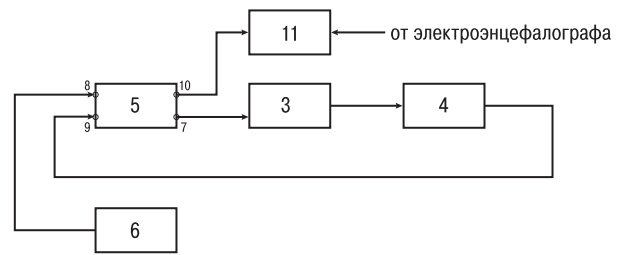


рис. 3: Функциональная схема системы для исследования кинестетической чувствительности.

Обозначения: 3 – вентильный электродвигатель, 4 – датчик угла, 5 – электронный блок, 6 – пульт управления, 7 – силовой выход электронного блока, 8 и 9 – входы электронного блока, 10 – информационный выход электронного блока, 11 – усреднитель вызванных потенциалов.

выделяют из фоновой ЭЭГ методом усреднения нескольких его реализаций.

На рис. 1 представлен общий вид разработанного нами электромеханического устройства для исследования кинестетической чувствительности, содержащего корпус (1), подвижный ложемент (2) и вентильный электродвигатель (3). На рис. 2 представлена кинематическая схема этого устройства, а на рис. 3 – функциональная схема системы для исследования кинестетической чувствительности. Предлагаемая система работает следующим образом. В исходном состоянии перед началом стимуляции с помощью электронного блока 5 ротор вентильного электродвигателя 3 устанавливают и удерживают таким образом, чтобы верхняя поверхность подвижного ложемент 2 располагалась параллельно верхней поверхности корпуса 1. На неподвижном ложементе корпуса 1 размещают проксимальное плечо сустава верхней конечности (предплечье) испытуемого, а на подвижном ложементе 2 закрепляют с помощью ремней дистальное плечо лучезапястного сустава (кость). На пульте управления 6 с помощью клавиатуры осуществляют запуск и направление движений подвижного ложемент 2 на угол  $\pm 50^\circ$ , а также количество движений в цикле усреднения спонтанной ЭЭГ. По команде с пульта управления 6, поступающей на вход 8 электронного блока 5, с силового выхода последнего 7 подается напряжение на обмотку статора вентильного электродвигателя 3. В результате возникает электромагнитный момент, стремящийся повернуть ротор электродвигателя, а вместе с ним и подвижный ложемент 2 в заданном направлении и с заданным ускорением. С помощью датчика угла 4 информация о параметрах движения поступает на вход 9 электронного блока 5, где, во-первых, на основе этой информации осуществляется регулирование потока энергии в обмотку статора вентильного электродвигателя 3 так, чтобы обеспечивалось заданное направление подвижного ложемент 2. Во-вторых, с выхода 10 электронного блока 5 информация о перечисленных выше координатах, определяющих параметры движения (включая электроимпульсы начала движения) поступают на усреднитель вызванных потенциалов 11. На тот же усреднитель поступают данные спонтанной электроэнцефалограммы. В усреднителе вызванных потенциалов 11 осуществляется синхронизация начала движения (стимуляции) с соответствующими этому движению отрезками спонтанной ЭЭГ. За счет того, что для организации тестовых движений в цикле используется управляемый электропривод, включающий вентильный электродвигатель 3, датчик угла 4, электронный блок 5 и усреднитель

вызванных потенциалов 11, реализация и выделение КВП мозга идет в автоматическом режиме.

Исследование кинестетической чувствительности осуществляли следующим образом. В процессе исследования испытуемый располагался в удобном кресле в звукозаглушенной кабине. КВП регистрировались биполярным способом в обоих полушариях с помощью чашечкообразных хлорсеребряных электродов, приклеиваемых к коже головы коллодием. «Активные» электроды располагались на скальпе на расстоянии 7 см от среднесагиттальной линии и на 2 см кзади от линии, соединяющей вертекс с наружными слуховыми проходами (СЗ' и С4'), что соответствует проекционным зонам кисти в задней центральной извилине коры (соматосенсорная область). «Референтные» электроды располагались парасагиттально на 6 см впереди от «активных». Для усиления и усреднения КВП использовали аппаратный комплекс «Нейро-МВП» (Россия). Чувствительность усилителя составляла 20 мкВ/дел при записи, 5 мкВ/дел – при усреднении. Полоса пропускания частотных фильтров составляла 1,5–3000 Гц, эпоха анализа – 250 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами составляла менее 5 кОм. Усредняли до 100–200 единичных ответов. Для оценки воспроизводимости вызванных потенциалов у каждого испытуемого усреднение проводили дважды в независимых временных сериях, следующих друг за другом с интервалом 2–3 мин. Оценивали латентные периоды (ЛП) и амплитуды (от средней линии) компонентов КВП. Механизмы кинестетической чувствительности, не затененные вовлечением в эти процессы других соматосенсорных модальностей, исследовали путем регистрации КВП мозга в ответ на пассивные сгибания кисти в лучезапястном суставе на угол 50° с угловым ускорением 350 рад/с<sup>2</sup> с помощью системы для исследования кинестетической чувствительности. Проводили точно дозированное кинестетическое раздражение периферических проприорецепторов верхних конечностей человека путем принудительного поворота дистальной части верхней конечности (кисти) с фиксацией моментов начала и окончания движения. При этом на усреднитель вызванных потенциалов поступали данные спонтанной ЭЭГ и информация (синхроимпульс о начале движения) для запуска цикла усреднения КВП.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ “Statistica 6.0 for Windows”. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Применяли методы математической статистики с использованием параметрического критерия Стьюдента, непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, дисперсионного анализа ANOVA. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

В результате проведенного электрофизиологического исследования было обнаружено, что у здоровых испытуемых КВП отчетливо регистрируются над проекционными областями соматосенсорной коры как в контра-, так и в ипсилатеральном (относительно стимулируемой конечности) полушариях головного мозга и состоят из серии позитивно-негативных колебаний: P50, N85, P130, N220 (табл. 1). Ипсилатеральные КВП отличаются от контралатеральных КВП большей длительностью ЛП и меньшей величиной амплитуды их компонент. Статистический анализ полученных данных показал, что каждому человеку присущи довольно стабильные амплитудно-временные параметры и форма КВП. Индивидуально характерная

таблица 1: Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры обоих полушарий у 16 здоровых испытуемых ( $M \pm m$ ).

Компоненты	P50	N85	P130	N220
Контралатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)				
ЛП, мс	48,4±2,9*	85,2±5,3	129,8±8,2	221,6±11,4
Амплитуда, мкВ	5,6±0,4***	4,3±0,5**	3,7±0,7	4,9±0,9
Ипсилатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)				
ЛП, мс	55,6±3,4	89,5±6,8	136,5±9,2	225,4±12,6
Амплитуда, мкВ	2,1±0,5	2,5±0,7	3,6±0,9	4,7±1,3

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий между параметрами КВП, зарегистрированными над проекционными областями соматосенсорной коры в контра- и ипсилатеральном полушариях.

форма потенциала выявлялась уже при усреднении 50 реализаций стимула. Следует отметить, что повторная регистрация КВП у 16 здоровых испытуемых через несколько дней, недель и месяцев выявила устойчивость характеристик и формы вызванных ответов. Таким образом, КВП представляет собой индивидуально стабильный комплекс позитивно-негативных колебаний, возникающих в интервале от 50 до 250 мс после предъявления стимула.

Больные РС в зависимости от степени нарушения мышечно-суставного чувства (по результатам неврологического обследования) были разделены на три подгруппы. В подгруппу 1 вошли 16 пациентов с расстройством глубокой чувствительности по типу гипестезии, в подгруппу 2 – 6 пациентов с грубым нарушением проприоцептивной чувствительности в виде практически полной анестезии, в подгруппе 3 (7 пациентов) нарушений мышечно-суставного чувства клинически обнаружено не было. При анализе характеристик КВП у больных с расстройством глубокой чувствительности в виде гипестезии в верхних конечностях (подгруппа 1) было обнаружено достоверное увеличение ЛП и снижение амплитуды компонент P50 и N85 по сравнению со здоровыми. Увеличение ЛП отражает патологоанатомическую картину демиелинизирующих заболеваний, которая характеризуется поражением в первую очередь хорошо миелинизированных быстропроводящих нервных волокон группы А, относящихся к лемнисковой системе и переключающихся в специфических сенсорных реле заднелатерального ядерного комплекса таламуса. Снижение амплитуды свидетельствует о вовлечении в патологический процесс аксонов (вторичная аксонопатия) данной афферентной системы. В подгруппе 2 больных РС с грубым нарушением мышечно-суставного чувства полного выпадения ранних компонент КВП обнаружено не было: наблюдалось значительное увеличение ЛП и резкое снижение амплитуды P50 и N85 по сравнению как со здоровыми испытуемыми, так и с пациентами подгруппы 1. Полученные результаты нейрофизиологического исследования свидетельствуют о частичной сохранности у этих пациентов кинестетической чувствительности (которая, по данным клинического обследования, отсутствует), что подчеркивает важную прогностическую ценность метода регистрации КВП. Частичная сохранность кинестетической чувствительности в данном случае можно объяснить наличием проведения проприоцептивной информации по



таблица 2: Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных над проекционными областями контралатеральной соматосенсорной коры в подгруппах больных с РС и здоровых испытуемых (M±m).

Показатели		Здоровые (n=28)	Подгруппа 1 (n=16)	Подгруппа 2 (n=6)	Подгруппа 3 (n=7)
P50	ЛП, мс	49,2±3,1	71,7±6,4***	96,8±8,3***	59,1±3,4*
	Амплитуда, мкВ	5,2±0,4	3,8±0,5**	2,1±0,8**	4,7±0,6
N85	ЛП, мс	84,8±5,9	128,5±8,3***	156,2±10,7***	98,7±6,1*
	Амплитуда, мкВ	4,1±0,5	2,1±0,6**	1,9±0,6**	3,8±0,8

Примечание: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – достоверность различий показателей между группами больных и здоровых испытуемых; ◆p<0,02 – достоверность различий показателей между подгруппами больных 1 и 2; ●p<0,01 – достоверность различий показателей между подгруппами больных 1 и 3; \*p<0,005 – достоверность различий показателей между подгруппами больных 2 и 3.

экстралемнисковым неперекрещенным афферентным волокнам (ипсилатеральные связи спино-ретикуло-таламической системы, нелемнисковые проекции ядер Голля, Бурдаха и латерального шейного ядра) [2, 22, 23]. В подгруппе 3 у пациентов без клинически определяемых нарушений глубокой чувствительности в результате анализа КВП было обнаружено увеличение ЛП компонентов P50 и N85 при нормальных значениях их амплитудных параметров, что, вероятнее всего, говорит о нарушении афферентного проведения в кинестетическом анализаторе вследствие начавшегося процесса демиелинизации на данной стадии РС. В дальнейшем у этих пациентов по мере прогрессирования заболевания при клиническом обследовании было обнаружено расстройство мышечно-суставного чувства. Данный факт свидетельствует о возможности проведения с помощью метода регистрации КВП ранней диагностики расстройств проприоцептивной чувствительности, проявления которых клинически отчетливо не обнаруживаются. Результаты статистического анализа амплитудно-временных параметров КВП в подгруппах больных РС и у здоровых испытуемых представлены в табл. 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень изменения амплитудно-временных параметров КВП отражает выраженность нарушения мышечно-суставного чувства у пациентов с РС.

При проведении клинико-неврологического обследования у больных с ОНМК было выявлено нарушение мышечно-суставного чувства в виде правосторонней гемипарестезии. Нарушение мышечно-суставного чувства у больных с церебральным параличом с симптомами диплегии и гемиплегии было обнаружено ранее J.R. Wingert et al. [24]. У пациентов с ОНМК при кинестетической стимуляции периферических проприорецепторов верхней

таблица 3: Амплитудно-временные характеристики КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры пораженного левого полушария у больных с ОНМК и у здоровых испытуемых при стимуляции правой руки (M±m).

Показатели	P50		N85	
	ЛП, мс	Амплитуда, мкВ	ЛП, мс	Амплитуда, мкВ
Здоровые (n=10)	49,6±2,5	5,9±0,5	84,7±4,9	4,8±0,6
Пациенты (n=7)	63,8±8,1**	2,8±0,6***	109,4±9,6*	3,2±0,7**

Примечание: \*p<0,03; \*\*p<0,02; \*\*\*p<0,001 – достоверность различий показателей между группами больных и здоровых испытуемых.

конечности, в которой клинически выявлялось нарушение глубокой чувствительности, наблюдалось достоверное увеличение ЛП и уменьшение амплитуды компонентов P50 и N85 КВП в пораженном контралатеральном (относительно стороны стимуляции) полушарии (табл. 3). При этом в интактном ипсилатеральном полушарии достоверных изменений амплитудно-временных параметров КВП обнаружено не было. Данный феномен может свидетельствовать о существовании неперекрещенных афферентных путей, проводящих проприоцептивную чувствительность по стволу мозгу структурам своего же полушария и играющих значительную роль в формировании ипсилатеральных КВП [2, 22, 23].

У пациентов с ЗЧМТ в результате клинико-неврологического обследования было выявлено нарушение чувствительности в виде наличия сенестопатии, парестезии и гиперестезии в конечностях. На ЭЭГ у них было зарегистрировано преобладание десинхронизированных низкоамплитудных колебаний в бета-частотном диапазоне при снижении или отсутствии альфа-ритма, что свидетельствовало о гипервозбуждении неспецифических активирующих систем ствола мозга. Статистический анализ амплитудно-временных параметров КВП показал, что по величине ЛП пациенты с ЗЧМТ не имели достоверных различий по сравнению со здоровыми испытуемыми. Больные отличались от контроля достоверно большей величиной амплитуды компонентов P50, N85 и P130, зарегистрированных в обоих полушариях (табл. 4). Кроме того, у пациентов во всех отведениях наблюдалось слияние поздних компонентов с преобразованием их в одну недифференцированную медленную волну. Ранее в ряде клинических исследований у больных с органическими поражениями головного мозга были обнаружены похожие изменения соматосенсорных вызванных потенциалов [1, 21]. Достоверное изменение слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола было зарегистрировано у больных с сотрясением мозга, что, по мнению авторов, свидетельствует о дисфункции ствола мозга [25]. На основании полученных нами результатов и данных литературы можно сделать вывод о том, что у больных с ЗЧМТ имеется поражение стволочно-диэнцефальных структур мозга.

В результате проведенного электрофизиологического исследования вызванной активности мозга у пациентов с БП были зарегистрированы значительные изменения КВП

таблица 4: Амплитуды (мкВ) компонентов КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры обоих полушарий в группе больных с ЗЧМТ и в группе контроля (M±m).

Группы испытуемых	Компоненты		
	P50	N85	P130
Контралатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)			
Больные (n=9)	13,6±1,6**	14,1±1,8***	9,4±1,5*
Здоровые (n=11)	5,2±0,5	4,5±0,6	3,9±0,6
Ипсилатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)			
Больные (n=9)	7,7±1,4**	8,5±1,6***	6,7±1,4*
Здоровые (n=11)	2,5±0,6	2,6±0,6	3,7±0,8

Примечание: \*p<0,05; \*\*p<0,003; \*\*\*p<0,001 – достоверность различий показателей между группами больных и здоровых испытуемых.

таблица 5: Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры обоих полушарий у 16 пациентов с болезнью Паркинсона ( $M \pm m$ ).

Компоненты Параметры	P25	N30	P40	N55	P70	N85	P130	N220
Контралатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)								
ЛП, мс	23,9 ±2,6	30,6 ±2,9	40,5 ±3,3	54,9 ±4,3	71,2 ±5,6	86,9 ±6,4	129,3 ±9,8	222,4 ±12,6
Амплитуда, мкВ	1,5 ±0,4*	1,7 ±0,5*	2,3 ±0,6*	3,1 ±0,8*	2,4 ±0,7*	4,5 ±0,8*	4,2 ±1,2	4,9 ±1,3
Ипсилатеральное полушарие (относительно стороны стимуляции)								
ЛП, мс	25,3 ±2,9	32,7 ±3,2	42,1 ±3,9	57,4 ±5,2	73,6 ±6,1	89,7 ±7,8	132,5 ±10,6	226,3 ±13,7
Амплитуда, мкВ	0,9 ±0,3	0,8 ±0,4	1,2 ±0,5	1,6 ±0,7	1,3 ±0,5	2,1 ±0,7	3,9 ±1,0	4,8 ±1,4

Примечание: \* $p < 0,03$  – достоверность различий между параметрами КВП, зарегистрированными над проекционными областями соматосенсорной коры в контра- и ипсилатеральном полушариях.

как в контра-, так и в ипсилатеральном (относительно стороны стимуляции) полушариях, которые касались ранних компонентов вызванных ответов. Главная отличительная особенность этих изменений состояла в грубой деформации первого позитивного компонента P50, регистрирующегося в норме у всех здоровых испытуемых, в ряд острых позитивно-негативных колебаний в интервале от 20 до 70 мс после предъявления стимула. Статистический анализ амплитудно-временных параметров КВП у пациентов с БП выявил достоверные изменения раннего компонента P50 в виде преобразования его в комплекс плохо дифференцируемых низкоамплитудных позитивно-негативных колебаний P25–N30–P40–N55–P70. Достоверных отличий от нормы параметров более поздних компонентов КВП обнаружено не было (табл. 5). Полученные нами данные подтверждают сделанный рядом авторов вывод о том, что изменения в обработке проприоцептивной информации могут вносить свой вклад в моторный дефицит у пациентов с БП [18]. Изменение амплитудно-временных параметров КВП может свидетельствовать о дисфункции кинестетической системы на ранних стадиях БП.

Таким образом, в результате использования оригинального метода исследования кинестетической чувствительности у пациентов в неврологической клинике нами были получены следующие данные:

1. Кинестетические афферентные проекции верхней конечности имеют хорошо выраженное представительство в соматосенсорной коре не только в контра-, но и в ипсилатеральном (относительно стороны стимуляции) полушариях головного мозга; при этом в организации ипсилатеральных кинестетических проекций существенное значение играют неперекрещенные на уровне спинного и продолговатого мозга пути кинестетического анализатора.
2. КВП является самостоятельным электрофизиологическим коррелятом тех процессов, которые разворачиваются в ЦНС при передаче проприоцептивных потоков в кинестетической афферентной системе как у здоровых испытуемых, так и у больных с нарушениями сенсомоторных функций.
3. У пациентов с РС обнаружено увеличение латентных периодов и уменьшение амплитуды ранних компонентов КВП, причем увеличение ЛП этих ответов имеет высокую степень достоверности. Более значительное увеличение ЛП отражает большую выраженность нарушения глубокой чувствительности, что позволяет дать объективную количественную оценку степени поражения кинестетической системы. Доказана возможность использования метода регистрации КВП для объективной диагностики нарушений проприоцептивной чувствительности, которые на ранней стадии заболевания при клиничко-неврологическом обследовании не выявляются.
4. Изменения КВП при различных типах, уровнях, локализации и степени поражения кинестетического анализатора обладают определенным своеобразием и воспроизводимостью, что позволяет использовать разработанный нами метод в качестве ценного диагностического инструмента.
5. Метод КВП является необходимым дополнением к традиционным методам исследования кожно-двигательного анализатора как в норме, так и в условиях неврологической клиники, и может способствовать более тонкому изучению нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе заболеваний, сопровождающихся нарушениями проприоцептивной чувствительности и двигательных функций.

## Список литературы

1. Болдырева Г.Н. Особенности вызванных потенциалов в ЭЭГ человека при очаговом поражении диэнцефальных структур. Физиология человека 1975; 5: 789–796.
2. Любимов Н.Н., Туров А.Ф., Саканделидзе Р.В. Транскомиссуральные афферентные проекции лемнисковой и спино-таламической систем. Журн. высш. нервн. деят. 1978; 6: 1212–1221.
3. Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга. М.: Изд. АМН СССР, 1952.
4. Chrysagis N.K., Skordilis E.K., Koutsouki D., Evans E. Kinesthetic ability in children with spastic hemiplegia. Adapt. Phys. Activ. Q. 2007; 24: 332–351.
5. Deuschländer A., Stephan T., Hüfner K. et al. Imagined locomotion in the blind: an fMRI study. Neuroimage 2009; 45: 122–128.
6. Fiehler K., Burke M., Engel A. et al. Kinesthetic working memory and action control within the dorsal stream. Cereb. Cortex. 2008; 18: 243–253.
7. Goble D.J., Brown S.H. Upper limb asymmetries in the matching of proprioceptive versus visual targets. J. Neurophysiol. 2008; 99: 3063–3074.
8. Hagura N., Oouchida Y., Aramaki Y. et al. Visuokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex. Cereb. Cortex. 2009; 19: 176–186.

9. *Konczak J., Corcos D.M., Horak F. et al.* Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *J. Mot. Behav.* 2009; 41: 543–552.
10. *Lafon M., Vidal M., Berthoz A.* Selective influence of prior allocentric knowledge on the kinesthetic learning of a path. *Exp. Brain Res.* 2009; 194: 541–552.
11. *Marsden C.D., Rothwell J.C., Day B.L.* The use of peripheral feedback in the control of movement. *Trends Neurosci.* 1984; 7: 253–257.
12. *McCloskey D.I.* Kinesthetic sensibility. *Physiol. Rev.* 1978; 58: 763–820.
13. *Okuda T., Ochi M., Tanaka N. et al.* Knee joint position sense in compressive myelopathy. *Spine* 2006; 31: 459–462.
14. *Proske U., Gandevia S.C.* The kinaesthetic senses. *J. Physiol.* 2009; 587: 4139–4146.
15. *Putzki N., Stude P., Konczak J. et al.* Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov. Disord.* 2006; 21: 754–760.
16. *Riemann B.L., Lephart S.M.* The Sensorimotor system, Part II: The role of proprioception in motor control and functional joint stability. *J. Athletic Training* 2002; 37: 80–84.
17. *Sabaté M., Llanos C., Rodriguez M.* Integration of auditory and kinesthetic information in motion: alterations in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2008; 22: 462–468.
18. *Schrader C., Peschel T., Dauper J. et al.* Changes in processing of proprioceptive information in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clinic. Neurophysiol.* 2008; 119: 1139–1146.
19. *Smith J.L., Crawford M., Proske U. et al.* Signals of motor command bias joint position sense in the presence of feedback from proprioceptors. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 950–958.
20. *Sturnieks D.L., Wright J.R., Fitzpatrick R.C.* Detection of simultaneous movement at two human arm joints. *J. Physiol.* 2007; 585: 833–842.
21. *Tsuji S., Murai Y., Kadoya C.* Topography of somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in patients with cerebral lesions. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1988; 71: 280–288.
22. *Uddenberg N.* Functional organization of long, second order afferents in the dorsal funiculus. *Exp. Brain Res.* 1968; 4: 377–382.
23. *Wall P.D., Dubner R.* Somatosensory pathways. *Ann. Rev. Physiol.* 1972; 34: 315–336.
24. *Wingert J. R., Burton H., Sinclair R.J. et al.* Joint-position sense and kinesthesia in cerebral palsy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90: 447–453.
25. *Zheng X.B., Li S.Y., Huang S.X., Ma K.X.* Forensic application of brainstem auditory evoked potential in patients with brain concussion. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2008; 24: 433–441.

## New method of examination of kinesthetic sensitivity in neurology

S.A. Gordeev, S.G. Voronin

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);  
South Ural State University (Chelyabinsk)*

**Keywords:** kinesthetic evoked potential, proprioceptive sensitivity, neurological disorders.

We present a new electrophysiological method of registration of kinesthetic evoked potentials (KEP) to passive radiocarpal articulation flexion for 50° with angular acceleration of 350 rad/s<sup>2</sup>, which is aimed at testing kinesthetic sensitivity in neurological patients. KEP changes in the kinesthetic system lesions of various types, levels, localizations and degrees are characterized by certain specificity and reproducibility; therefore, this method

may be used as a valuable additional diagnostic tool. The potential of the KEP method in early diagnostics of the proprioceptive sensitivity disturbances is showed. The KEP method may be useful in fine studies of neurophysiological mechanisms underlying the diseases with abnormal proprioceptive sensitivity and motors functions.

**Контактный адрес:** Гордеев Сергей Александрович — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 105064 Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 917-18-86. E-mail: gordeevSA58@mail.ru;

Воронин С.Г. — зав. каф. электромеханики и электромеханических систем ЮУрГУ (НИУ).



# Неврологический дебют неходжкинской лимфомы: сложности диагностики

Р.В. Магжанов, К.З. Бахтиярова, В.Ф. Туник, В.К. Долганюк, Н.А. Галлямова, Э.Н. Закирова, Е.В. Первушина

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (Уфа)

*В статье приводится редкий случай системной неходжкинской лимфомы, проявившейся глазодвигательными нарушениями. У больного в дебюте заболевания на фоне интенсивных головных болей появились диплопия и ограничение движений глазных яблок в стороны. Летальный исход наступил при явлениях острой сердечно-легочной недостаточности. При патоморфологическом исследовании обнаружена В-клеточная лимфома множественной локализации, включая поражение центральной нервной системы, сердца, лимфатических узлов, селезенки и печени.*

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, диплопия, мультисистемные проявления.

**Д**иагностика опухолей лимфоидной ткани – один из наиболее сложных разделов онкологии, что связано с чрезвычайным многообразием нозологических форм этой группы заболеваний, часто протекающих под маской других процессов [1].

Лимфомы встречаются относительно редко и составляют 4–6% всех онкологических заболеваний. За последние 20 лет в экономически развитых странах отмечено увеличение заболеваемости лимфомами приблизительно в 2 раза [4]. Причина этого неясна. Определенный вклад внесла эпидемия СПИДа, так как иммунодефицитные состояния относятся к факторам риска развития лимфопролиферативных заболеваний. Увеличение продолжительности жизни и общее постарение населения также могут быть причинами повышения частоты возникновения лимфом. В целом мужчины болеют приблизительно в 1,7–1,8 раза чаще, чем женщины. Средний возраст заболевших составляет 65 лет, пик заболеваемости – 80–85 лет. Все лимфомы делятся на две большие группы: лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы (НХЛ) [1]. Разнообразие морфологических вариантов НХЛ в разных географических зонах обусловлено популяционными, генетическими различиями и особенностями факторов окружающей среды. В Республике Башкортостан чаще, чем во всех других регионах мира, выявляется В-мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома [2].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при распространенных НХЛ встречается с частотой 2,2–29% [9]. Метастатическая лимфома ЦНС встречается реже, чем первичная лимфома [4], при этом метастазирование лимфомы происходит чаще в спинной мозг, чем в головной [9].

Большое количество молекулярно-генетических событий, сопровождающих процесс созревания лимфоцитов, и возможность фатальной ошибки на любом из этапов, объясняют большую гетерогенность лимфом, а также трудности их классификации. Наибольшую диагностическую сложность представляют больные с экстранодальными формами лимфомы. Чаще всего поражаются желудочно-кишечный тракт, кости и ЦНС (большие полушария, мозжечок, твердая мозговая оболочка и т.д.) [6, 8]. Приводим

наблюдение, показательное трудностью ранней клинической диагностики и поздней верификацией окончательного диагноза В-клеточной лимфомы, что обусловило отсутствие специфической терапии.

*Больной П., 59 лет, поступил в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (Уфа) 24.02.2011 с жалобами на интенсивные головные боли, преимущественно в правой половине головы, двоение в глазах, тошноту. Из анамнеза: головные боли начали беспокоить в январе 2011 г. Двоение в глазах появилось остро 22 января 2011 г., пациент заметил это во время езды за рулем автомобиля, за 3–4 дня до этого усилились головные боли. Лечился амбулаторно по месту жительства без улучшения. МРТ головного мозга проведена 31.01.2011: согласно заключению, выявлены признаки хронической цереброваскулярной недостаточности. Выраженность диплопии усилилась 15.02.2011, также увеличилась интенсивность головных болей, появилась периодическая рвота.*

Перенесенные заболевания – хронический бронхит, аппендэктомия. Работал мастером в профессиональном лицее.

*При поступлении:* состояние средней степени тяжести, пациент пониженного питания, кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, артериальное давление 150/80 мм рт. ст., пульс – 78 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. *В неврологическом статусе:* сознание ясное, адекватен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Птоз верхнего века слева, правый зрачок шире левого, парез отводящих мышц глазных яблок с двух сторон, больше слева; диплопия при взгляде вверх, вниз, влево, монокулярный нистагм при взгляде в стороны, фотореакция сохранена; слабо выраженный хоботковый рефлекс. Парезов в конечностях нет. Глубокие рефлексы высокие, с расширенной рефлексогенной зоной, симптом Бабинского с 2-х сторон. Чувствительных и координаторных расстройств нет.

*Данные лабораторных и инструментальных методов исследования*

*Анализ цереброспинальной жидкости.* Ликвор бесцветный, прозрачный, вытекает под высоким давлением, белок – 0,270 г/л, рН – 8,0, цитоз – 3 в 1 мкл.

*Анализ крови* при поступлении: лейкоцитоз –  $12,3 \times 10^9$ /л, СОЭ – 21 мм/час, п – 4%, э – 3%, с – 70%, л – 20%, м – 3%, повышение уровня холестерина – 7,6 ммоль/л и АЛТ – 43,0 Ед/л.

*Общий анализ мочи:* удельный вес – 1016, белок отрицательный, много уратов.

*ЭКГ:* синусовый ритм – 67 в минуту, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

*ЭхоКГ:* фракция выброса – 57%, зон нарушения локальной сократимости в левом и правом желудочке не выявлено.

*Суточный мониторинг артериального давления* выявил увеличение показателей нагрузки давлением ночью и недостаточную степень снижения давления во время сна.

*Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий:* стеноз правой общей сонной артерии (СА) на 10% в области бифуркации, просвет левой СА стенозирован на 10% в устье за счет гетерогенной бляшки, имеется избыточная извитость.

Консультирован *эндокринологом:* узловой зоб II степени, эутиреоз.

Заключение *кардиолога:* ишемическая болезнь сердца, аритмический вариант пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (частые пароксизмы).

На *глазном дне* диски зрительных нервов бледноватой окраски, границы ясные, артериолы сужены, калибр крупных сосудов не изменен, сетчатка прозрачная. Поля зрения в норме.

Проведена *селективная церебральная ангиография:* патологии не выявлено.

На *КТ головного мозга* 4.02.2011 и 4.03.2011 патологические изменения не определялись. На повторной *МРТ головного мозга* 24.03.2011 появилась зона изоинтенсивного в режимах T2 и T1WI сигнала с распространением латеро- и инфраселлярно в проекции спинки турецкого седла, умеренно накапливающая контраст. Выявлены признаки компрессии интракраниальной части зрительных и глазодвигательных нервов.

Пациент осмотрен *нейрохирургом*, рекомендованы динамическое наблюдение и повторная МРТ головного мозга. Онколог патологии не выявил. На фоне дегидратационной терапии и дексаметазона отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности головных болей.

Пациент был выписан из стационара 29.03.2011. Учитывая сохраняющиеся головные боли и двоение в глазах, постепенное ухудшение состояния, он вновь госпитализирован в неврологическое отделение Республиканской больницы 3.05.2011. При повторной госпитализации жалобы на интенсивные головные боли, тошноту, рвоту на высоте

головных болей, приносящую облегчение, похудание на 6 кг за месяц, двоение в глазах, боли в области шеи, выраженную слабость, одышку.

*Объективно:* двухсторонний птоз, расходящееся косоглазие больше справа, активных движений глазных яблок нет. Двухсторонний мидриаз, фотореакции нет. Сглажена правая носогубная складка, девиация языка вправо. Глубокие рефлексы оживлены. Отмечались выраженная нестабильность гемодинамики, лабильность пульса и артериального давления, частота сердечных сокращений до 160 ударов в минуту, зарегистрированы 2 пароксизма мерцательной аритмии (15.05.2011 и 19.05.2011) с медикаментозным восстановлением ритма. В отделении наблюдалось повышение температуры тела по вечерам и ночью до 38–39 °С с ознобом, температура снижалась кратковременно после инъекций анальгина, димедрола, кеторола.

На *КТ органов грудной клетки и брюшной полости* 17.05.2011 выявлены множественные лимфатические узлы с неровными контурами – паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхиальной групп, нижние яремные лимфоузлы (больше слева) с обеих сторон до 16 мм по короткой оси, а также парааортальные, паракавазные, печеночные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломераты.

На *КТ головного мозга* 12.05.2011 появилось объемное образование головного мозга интра- и параселлярной локализации. Турецкое седло: спинка частично разрушена, в полости седла с распространением вправо, влево и назад определяется гиперденсивное (ок. 50 НУ) образование с ровными достаточно четкими контурами размером 44x25x12 мм, спускается назад до ската, суживая препонтичную цистерну и разрушая верхнюю и левую стенки клиновидной пазухи, располагаясь книзу от левой внутренней сонной артерии.

Контрольная *МРТ хиазмально-селлярной области* 13.05.2011 в сравнении с предыдущей МРТ (от 24.03.2011) определила отрицательную динамику: ранее выявленное объемное образование, расположенное интраселлярно, распространяющееся супра- и пара- (больше влево) и ретроселлярно, увеличилось в размерах до 24x42x20 мм, компримирует супраселлярную цистерну, распространяется на спинку турецкого седла и скат, умеренно пролабирует в основную пазуху. Заключение: интра-, пара-, инфра- и супраселлярное объемное образование (рис. 1).

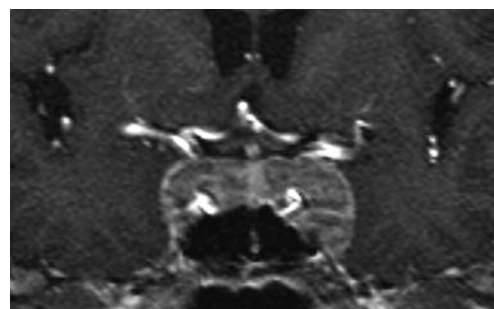


рис. 1: Лимфома с эндо-параселлярным ростом.

На МР-томограммах в режиме T1 после контрастного усиления определяется опухоль с негетерогенным накоплением контраста, с прорастанием обоих кавернозных синусов; сифоны внутренних сонных артерий с обеих сторон в строге опухоли, без признаков компрессии.

В анализе крови при повторной госпитализации: незначительный лейкоцитоз, лимфопения – 9%, ускоренное СОЭ – 23 мм/час.

Пациент консультирован гематологом 18.05.2011: по результатам клинических данных, лабораторно-инструментальных исследований можно предполагать В-клеточную злокачественную лимфому, генерализованную форму с поражением головного мозга, селезенки, внутрибрюшных лимфоузлов; группа IV, стадия IV. Осложнение: ДВС-синдром, мочекишный диатез. Гистологическая верификация диагноза не проведена в связи с тяжестью состояния.

На 16-е сутки после поступления в стационар состояние пациента резко ухудшилось, появились интенсивные давящие боли в области сердца. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, 19.05.2011 в 08:15 больной скончался на фоне нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

На аутопсии: интима аорты на 60% площади имеет липоматозные бляшки. Миокард: трансмуральная ишемия левого желудочка в области задней стенки от основания до вершины. Лимфатические узлы брюшной, грудной полости спаяны между собой, диаметром до 4–5 см, расположены парааортально, забрюшинно, прижимая воротную вену, а также легочную артерию и бронхи. В области турецкого седла определяется опухоль размером 3х3х3 см, сдавление гипофиза, зрительных нервов. Поражение миокарда, перикарда, селезенки, почек, печени. Сочетанный некроз миокарда – коронарогенный и метастатический опухолевый.

Гистологически: опухолевые лимфоциты немного крупнее малого лимфоцита. Ядра округлые, с несколько неправильным контуром, с маленькими ядрышками. Ободок цитоплазмы узкий, слабо базофильный. Митозы многочисленные. Рост диффузный. Поскольку В-клеточная лимфобластная лимфома морфологически не отличима от Т-клеточной лимфобластной лимфомы, их дифференциация возможна лишь при иммуногистохимическом исследовании. Иммунотипирование выявило следующие В-клеточные антигены: CD19+, CD20+, CD37+, CD38+, CD21+, CD23+, HLA-DR+, CD34+.

Патологоанатомический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Острый обширный muralный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка, стадия острого некроза. Стенозирующий атеросклероз венечных артерий тяжелой степени с кальцинозом. Диффузная генерализованная В-клеточная лимфома, высокой степени злокачественности, центробластная с экстранодальным поражением. Осложнения: Пароксизмальное мерцательное сердцебиение. Отек и набухание головного мозга. Легочно-дыхательная недостаточность.

## Обсуждение

Самый распространенный вид лимфом – диффузная В-крупноклеточная лимфома; разные регистры указывают частоту от 30 до 40%. Как морфологически, так и прогностически она представляет собой разнобразный спектр заболеваний, течение характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38%, а медиана выживаемости нелеченых больных не превышает 1 года [5].

Своеобразие данного случая заключается в появлении глазодвигательных нарушений в результате сдавления III, VI черепных нервов лимфоидной тканью без отчетливых клинических признаков лимфомы, без видимых изменений на МРТ и КТ головного мозга, в безудержном полиорганном прогрессировании с необычно распространенным поражением ЦНС. Гистологическая картина поражения мозга в представленном наблюдении характеризовалась инфильтрацией злокачественными В-лимфоидными клетками полости турецкого седла, клиновидной пазухи.

В американской литературе описан первый случай манифестации неходжкинской лимфомы с хиазмального синдрома с гиперпролактинемией и гипопитуитаризмом [11], известны дебюты с поражения ЦНС, которые проявлялись афазией, нарушениями чувствительности, тригеминальной невралгией, дезориентацией, синдромом паркинсонизма [3, 4, 7]. Трудности своевременного выявления экстранодальных лимфом обусловлены отсутствием специфических клинических симптомов, нормальными показателями периферической крови и биоптата костного мозга [5].

При повторной госпитализации в отделение неврологии у представленного пациента было заподозрено злокачественное новообразование с поражением ЦНС, учитывая наличие обшемозговых и очаговых неврологических симптомов, сочетающихся с такими общесоматическими проявлениями болезни, как необъяснимая потеря массы тела, персистирующая или рецидивирующая лихорадка > 38 °С, признаки астении, ночной профузный пот. Прижизненная диагностика В-клеточной лимфомы в данном случае была затруднена вследствие тяжести состояния пациента и стремительного нарастания неврологических симптомов. Среди причин позднего выявления заболевания у больного можно назвать низкую специфичность начальных симптомов болезни, стертые проявления основных локализаций лимфомы в ранней стадии, выраженную агрессивность опухолевого роста и недостаточную осведомленность врачей различных специальностей о вариантах дебюта злокачественных гематологических заболеваний. Клинический и этиологический полиморфизм лимфом неходжкинской группы обуславливает значительные трудности в ранней диагностике данной патологии, которая принципиально важна для своевременного начала специфической терапии.

## Список литературы

1. Гематология: руководство для врачей (под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова). СПб.: СпецЛит, 2008.
2. Гончарова О.В., Лунатов О.Н. Оценка распространенности неходжкинских лимфом. Мед. Вестн. Башкортостана 2009; 1: 25–28.
3. Akaza M., Tsunemi T., Sanjo N. et al. Malignant lymphoma presented as left trigeminal neuralgia. Rinsho Shinkeigaku 2009; 49: 432–436.
4. Arai A., Taomoto K., Yokoyama M. et al. A case of CNS metastasis from gastric MALT lymphoma. No Shinkei Geka 2009; 37: 1235–1240.
5. Hunt K.E., Reichard K.K. Diffuse large B-cell lymphoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; 132: 118–124.
6. Kawano N., Ochiai H., Yoshida S. et al. Clinical features and treatment outcomes of isolated secondary central nervous system lymphomas in Miyazaki Prefecture. Int. J. Clin. Oncol. 2012; 17: 336–340.
7. Kobayashi Z., Tsuchiya K., Machida A. et al. Metastatic CNS lymphoma presenting with periventricular dissemination – MRI and neuropathological findings in an autopsy case. J. Neurol. Sci. 2009; 277: 109–113.
8. Miranda R.N., Glantz L.K., Myint M.A. et al. Stage IE non-Hodgkin's lymphoma involving the dura: A clinicopathologic study of five cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 1996; 120: 254–260.
9. Muzaffar S., Siddiqui M.S., Siddiqui I. et al. Central nervous system lymphomas: a histologic and immunophenotypic analysis. J. Pak. Med. Assoc. 2000; 50: 141–144.
10. Ono K., Arimoto H., Wada K. et al. Multicentric involvement of non-Hodgkin's lymphoma in the central nervous system and testis-case report. Neurol. Med. Chir. 2004; 44: 493–496.
11. Sumrall A., Herrin V. Recurrent, transformed non-Hodgkin's lymphoma presenting as chiasmal syndrome with hyperprolactinemia and hypopituitarism. J. Miss. State Med. Assoc. 2010; 51: 35–36.

## Neurological debut of non-Hodgkin's lymphoma: the complexity of diagnosis

R.V. Magzhanov, K.Z. Bakhtiyarova, V.F. Tunik, V.K. Dolganyuk, N.A. Galliamova, E.N. Zakirova, E.V. Pervushina

*Bashkir State Medical University;  
G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital (Ufa)*

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, diplopia, multisystem manifestations.

A rare case of system non-Hodgkin's lymphoma manifested with oculomotor abnormalities is presented in the paper. In the patient examined, initial symptoms were diplopia and restriction of the lateral eye movements; these symptoms appeared on the back-

ground of the intense headaches. The death resulted from the acute cardio-pulmonary failure. On postmortem study, B-cell lymphoma of multiple localizations, including the central nervous system, heart, lymph nodes, spleen and liver, was found.

**Контактный адрес:** Бахтиярова Клара Закиевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450087 Уфа, ул. Достоевского, д. 132. Тел./факс: +7 (3472) 511-007. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru;

Магжанов Р.В. – зав. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Туник В.Ф. – зав. неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Долганюк В.К. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Галлямова Н.А. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Первушина Е.В. – врач неврол. отд. РКБ им. Г.Г. Куватова;

Закирова Э.Н. – врач отд. МРТ РКБ им. Г.Г. Куватова.



# Миелопролиферативные заболевания и ишемический ИНСУЛЬТ

М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

*Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – это клональные заболевания, возникающие в результате генетических поломок на уровне стволовой клетки. Согласно классификации ВОЗ (2008), в группу классических МПЗ: включены истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Общеизвестна значительная, а в ряде случаев – ведущая роль нарушений в системах гемореологии и гемостаза в генезе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Существующее МПЗ может потенцировать и ускорить развитие микроциркуляторных расстройств, в том числе в веществе головного мозга, с реализацией НМК по типу гемореологической микроокклюзии. Представлен обзор литературы по данной малоизученной проблеме, а также клиническое описание случая развития ишемического инсульта на фоне МПЗ (болезни Вакеза).*

**Ключевые слова:** миелопролиферативные заболевания, ишемический инсульт, гемореология, гематология.

**М**иелопролиферативные заболевания представляют собой клональные заболевания, которые возникают в результате генетических поломок на уровне стволовой кроветворной клетки или ранней коммитированной клетки-предшественницы, характеризуются признаками нарушения пролиферации одной или нескольких гемопоэтических линий дифференцировки (эритроидной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной, моноцитарной/макрофагальной, тучноклеточной) [23].

Этиология МПЗ до сих пор не установлена, а патогенез сложен и состоит из цепи событий. Онкогенной может быть одна мутация, но чаще к злокачественной трансформации клетки приводит серия генетических перестроек. Результатом первичных поломок является нарушение механизмов, обеспечивающих стабильность генома и увеличивающих риск вторичных повреждений. В результате клетки приобретают опухолевый фенотип (избыточную пролиферативную способность и/или нарушение апоптоза, независимость от регуляторных сигналов, исходящих из микроокружения) [27].

Критерии диагностики МПЗ включают клинико-лабораторные и морфологические характеристики. Одним из основных диагностических критериев МПЗ является мутация в гене *JAK2*, встречающаяся в 98% случаев истинной полицитемии, в 55% наблюдений – при ЭТ и в 45–68% случаев при ПМФ. Помимо мутации *JAK2*, у больных МПЗ выявляют мутации гена *MPL*. Не так давно появились данные о диагностической значимости соматических мутаций в 9-м экзоне гена *CALR*, кодирующего белок кальретикулин [17, 18]. У пациентов без мутаций в генах *JAK2* и *MPL* мутации в данном гене были выявлены в 67% случаев при ЭТ и 88% – при ПМФ. Мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* подтверждают клональный характер заболевания [19, 24].

Особенностью течения МПЗ является высокий риск развития тромбгеморрагических осложнений. Артериальные и венозные тромбозы являются одной из основных причин смерти пациентов с МПЗ, особенно у пациентов с ИП. Тромбозы могут иметь атипичную лока-

лизацию даже при нормальных показателях клинического анализа крови.

Определение факторов риска для первого и возможных последующих тромбозов является сложной задачей. Общеизвестно, что возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточный вес, гиподинамия) являются основными критериями для отнесения пациентов с МПЗ в низкую, промежуточную или группу высокого риска развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от количества присутствующих факторов [10].

На основании проведения многоцентровых исследований экспертами ВОЗ была разработана международная прогностическая шкала риска развития тромбозов при ЭТ – The International Prognostic Score for ET (IPSET-thrombosis). В данную прогностическую систему включена оценка мутации V617F гена *JAK2* [5]. Кроме этого, в литературе есть сообщения о важном прогностическом значении таких факторов, как высокий уровень фактора VIII, гиперхолестеринемия, наследственная тромбофилия. Лейкоцитоз более  $11 \times 10^9/\text{л}$  служит фактором риска артериальных тромбозов, мужской пол является фактором риска развития венозных тромбозов [8]. При МПЗ резко увеличивается количество циркулирующих форменных элементов в крови, увеличивается гематокрит, повышается вязкость крови, что проявляется развитием микро- и макротромбозов, тромбозом болей в артериальной и венозной (включая тромбозы венозных синусов) сосудистой сети.

Одним из важнейших осложнений МПЗ является гипоперфузия головного мозга. В этих условиях механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего возможно развитие НМК. Наиболее частыми неврологическими расстройствами при МПЗ являются головная боль, встречающаяся в 41% случаев, головокружение – 30%, парестезии – 13%, нарушение зрения – 11%, нарушения мозгового кровообращения – 9%, экстрапиримидные расстройства – 2,5% [16, 20].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта, внедренная в клиническую практику в последние десятилетия, объясняет многообразие этиологических причин и патогенетических механизмов его развития. Накопление клинического и научного опыта привело к появлению новых подтипов инсульта, одним из которых является инсульт по типу гемореологической микроокклюзии. Характерными особенностями инсульта по типу гемореологической микроокклюзии, встречающегося с частотой до 7% в общей структуре уточненных инсультов, являются минимальная выраженность сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и васкулопатии) и выраженная диссоциация между клинической картиной (умеренный неврологический дефицит, небольшой размер очага) и гемореологическими нарушениями [1]. Обнаружение важной роли генетических факторов в формировании тромбофилических состояний расширяет существующие представления о гетерогенности самого гемореологического подтипа ишемического инсульта.

В ряде исследований показано, что тромбоз венозных синусов и ишемические нарушения мозгового кровообращения, могут быть как первым проявлением МПЗ, предшествуя постановке точного диагноза, так и могут развиваться на любом этапе наблюдения или лечения этой патологии крови. Профилактика, своевременная диагностика и адекватная терапия данных тромботических осложнений у больных МПЗ является важной задачей. Для ее решения необходимо выявление прогностических факторов, что позволит выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения, проведения терапии, направленной на предупреждение развития тромботических осложнений.

Нижеприведенное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность возникновения острого ишемического инсульта у больных МПЗ.

### Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии РАМН с жалобами на головокружение, общую слабость, покраснение лица, головные боли. Из анамнеза известно, что большая часть года назад отметила покраснение лица, рук. На фоне приема антигистаминных препаратов улучшения не наступало. Постепенно стала отмечать кожный зуд, появились приступы головокружения, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой, выраженной общей слабостью. После обращения к терапевту был выявлен эритроцитоз ( $8,9 \times 10^{12}/л$ ), тромбоцитоз ( $950 \times 10^9/л$ ), лейкоцитоз ( $9,3 \times 10^9/л$ ), повышение уровня гемоглобина до 175 г/л, гематокрит – 60%.

Обследована в Гематологическом научном центре: при молекулярно-генетическом исследовании клетки с мутацией *JAK2-V617F* составляют 39%. Уровень эритропоэтина в сыворотке крови субнормальный – 5,89 мЕ/мл (норма 4,3–29,0 мЕ/мл). При исследовании костномозгового кровотока: гиперклеточный костный мозг относительно возрастной нормы. Гранулоцитарный росток на всех стадиях дифференцировки. Эритроидный росток значительно расширен, с признаками омоложения, отмечается пролиферация мегакариоцитарного ростка. В трепанобиоптате морфологическая картина миелопротрофиеративного заболевания, истинной полицитемии. УЗИ органов брюшной полости – спленомегалия. На основании наличия 2 боль-

ших (гемоглобин более 165 г/л, мутация *JAK2-V617F*) и 2 малых критериев (трехростковая гиперплазия в костном мозге, субнормальный уровень эритропоэтина сыворотки крови) установлен диагноз: истинная полицитемия. На фоне двухнедельной циторедуктивной терапии гидроксимочевинной (2000 мг/сут), а также симптоматической терапии ацетилсалициловой кислотой, пентоксифиллином отметила улучшение общего состояния, однако через 2 недели после вышеуказанного курса лечения вновь выросли вышеуказанные симптомы в виде усиления головокружения, появления тошноты, рвоты. Из-за общей слабости не смогла встать с постели.

При поступлении в Научный центр неврологии РАМН состояние удовлетворительное, лицо гиперемировано, АД 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 68 уд. в мин. Пациентка в сознании, контактна, умеренное головокружение при поворотах. Головной боли на момент осмотра нет, менингеальные симптомы отрицательные. Снижена поверхностная чувствительность на левой половине лица. Объем движений и сила в конечностях в норме. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, более выражены слева. Брюшные рефлексы снижены. Пальце-носовую пробу выполняет с дисметрией левой рукой. В пробе Ромберга неустойчива, чувство «страха» при поворотах. Речь сохранна, несколько снижена память на текущие события.

В клиническом анализе крови сохранялся эритроцитоз –  $7,9 \times 10^{12}/л$ , высокий уровень гемоглобина – 175 г/л, тромбоцитоз –  $787 \times 10^9/л$ , гематокрит – 60%; агрегация тромбоцитов (метод BORN): под влиянием адреналина – 11% (норма 37–43%), АДФ – 13% (норма 40–46%) на фоне приема аспирина в течение месяца.

ЭХО-кардиография: без патологии.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: без гемодинамически значимых стенозов.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга в правом полушарии мозжечка выявляется небольшой очаг без четких контуров с повышенной интенсивностью сигнала в режиме ДВИ, слабо пониженной – в режимах T2 T2d-1. Данные соответствуют острому инфаркту.

Пациентке выполнено исследование реологических характеристик эритроцитов (лазерный агрегометр эритроцитов LORRCA, Нидерланды): амплитуда агрегации, время образования эритроцитарных монетных столбиков и трехмерных агрегатов, индекс агрегации, скорость полной дезагрегации и деформируемость эритроцитов. Результаты представлены в табл. 1.

У пациентки был диагностирован гемореологический подтип ишемического НМК с развитием инфаркта в левом полушарии мозжечка.

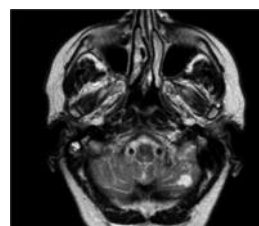


рис. 1: Острый ишемический очаг в левом полушарии мозжечка.

таблица 1: Функциональные свойства эритроцитов

Критерии	Амплитуда агрегации, усл. ед	Время образования эритроцитарных монетных столбиков, с	Трехмерные агрегаты, с	Индекс агрегации, %	Скорость полной дезагрегации, с	Деформируемость эритроцитов, с
Полученные значения	10,0	2,0	12,0	47	320	0,31
Норма	4-10	2,8-8,0	15-50	35-45	100-110	0,48-0,58

*Проводилась терапия:* антиагрегантная (тромбо-АСС 100 мг утром), циторедуктивная (гидреа 1500 мг вечером), интенсивная гемодилюция (трентал 5,0 мл на 400,0 мл физ. раствора внутривенно капельно № 10, Кавинтон 4,0 мл на 250,0 мл физ. раствора внутривенно капельно № 10). На фоне проводимого лечения отмечается выраженное улучшение общего состояния, уменьшение гиперемии кожных покровов, регресс головокружения, головных болей, стала увереннее при ходьбе и поворотах. В лабораторных данных отмечена положительная динамика в виде снижения уровня тромбоцитов ( $325 \times 10^9/\text{л}$ ), эритроцитов ( $7,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобина (155 г/л), гематокрита (45%).

## Обсуждение

Общеизвестна значительная, а в ряде случаев – ведущая роль нарушений в системах гемореологии и гемостаза в генезе острых и хронических НМК. Существующие МПЗ может потенцировать и ускорить развитие микроциркуляторных расстройств, в том числе в веществе головного мозга с реализацией НМК по типу гемореологической микроокклюзии.

В последние десятилетия проведен ряд исследований, которые позволили выявить механизмы, играющие важную роль в патогенезе развития тромбозов у больных МПЗ [12]. Микроскопическое исследование тромбов выявило, что эритроциты и лейкоциты находятся в непосредственной близости от тромбоцитов, и их взаимодействие важно для формирования тромба. В то же время количество тромбоцитов и даже повышенный уровень гематокрита являются спорными факторами риска тромботических осложнений [11]. Основной причиной образования тромбов служит активация форменных элементов крови и их взаимодействие с эндотелием и плазменными факторами свертывания. Неясным остается вопрос, являются ли клетки крови пациентов с МПЗ постоянно активированными или они более склонны к активации, чем нормальные клетки крови. Гиперэкспрессия молекул адгезии, таких как селектин, белок Lp/ВЕСАМ, способствует адгезии эритроцитов и тромбоцитов к эндотелию. Это связано с развитием ишемических осложнений при серповидно-клеточной анемии и сахарном диабете. Возможно, такой же механизм лежит в основе сосудистых заболеваний мозга у больных МПЗ [9, 14, 25, 26].

Лейкоциты могут играть определяющую роль в развитии тромбоза у больных МПЗ. Так, нейтрофилы способствуют тромбообразованию путем взаимодействия через молекулы адгезии с другими компонентами клеток крови, и их активация напрямую связана с тромботическим событиями [13]. Активированные нейтрофилы синтезируют протромботические вещества, вызывающие функциональные изменения эндотелия, стимулируют высвобождение провоспалительных агентов активированными тромбоцитами, а они в свою очередь способствуют генерации тромбина, что приводит к развитию венозного тромбоза [6, 7, 21].

Активированные тромбоциты также играют важную роль в тромбообразовании, кроме того, циркулирующие тромбоциты у больных МПЗ, с мутацией *JAK2-V617F* более подвержены активации [4, 15]. Синтез тромбоцитами тромбосана является значимым фактором риска развития тромбозов, о чем свидетельствует высокая эффективность терапии низкими дозами аспирина [9]. У больных МПЗ уровни биомаркеров активации повышены. Образование тромбина *in vitro* у пациентов с МПЗ увеличивается в присутствии тромбоцитов, а лечение гидроксимочевинной нивелирует этот эффект [9]. Эндотелиальные клетки, несущие мутацию *JAK2-V617F*, могут аномально взаимодействовать с эритроцитами или другими компонентами крови [13].

Все вышеперечисленные механизмы обладают синергическим эффектом при тромбообразовании, и их избыточность может объяснять некоторые случаи неэффективности антитромботического лечения у пациентов с МПЗ.

В представленном нами случае нарушение функционального состояния эритроцитов проявлялось в укорочении времени образования «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов наряду с увеличением индекса агрегации и скорости полной дезагрегации. У пациентки была значительно снижена деформируемость эритроцитов, что свидетельствует о нарушении способности эритроцитов к обратимым изменениям размеров и формы при их прохождении через капилляры. Кроме того, продуцируемые измененным эндотелием фибриноген и повышенный фактор фон Виллебранда могут в разной степени дополнительно модифицировать мембраны эритроцитов, нарушая их состав и соответственно реологические характеристики. Резистентность клеток снижается, приводя к избыточному гемолизу даже в условиях минимального стресса. Гемолизированные эритроциты обладают прокоагулянтными свойствами, способствуя развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого тромбопластина. Появление в циркулирующей крови лизированных эритроцитов сопровождается выделением эндогенных аминов и активацией кининовой системы что, в свою очередь, приводит к повышению гемостатической активации и увеличению протромботического потенциала крови не только на уровне микроциркуляции, но и на всех уровнях кровоснабжения [2, 3, 22].

Работ, посвященных неврологическим расстройствам при МПЗ, очень мало. Это обусловлено недостаточной информационной базой, а также неполным обследованием пациентов в связи с отсутствием взаимодействия и преемственности в ведении этих больных гематологической и неврологической службами. А ведь именно раннее обнаружение риска тромботических осложнений определяет прогноз, а



иногда и исход таких осложнений, как тромбозы венозных синусов, транзиторные ишемические атаки, острые НМК. Несомненна социальная значимость раннего выявления основных ангионеврологических проявлений у больных с МПЗ, т.к. этот контингент пациентов относится к группе трудоспособного населения.

Вопрос идентификации клиничко-лабораторных факторов прогноза тромбгеморрагических осложнений требует дальнейшего совместного изучения. Сотрудничество между специалистами в области неврологии и гематологии может значительно повысить возможности проведения адекватной патогенетической профилактики различных проявлений сосудистой патологии мозга при МПЗ.

## Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под. ред. З.А Суслиной, М.А. Пирадова. Москва. 2008; 288.
2. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005; 248.
3. Танащян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 2(1): 29–33.
4. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larran A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. Haematologica. 2006; 91: 169–175.
5. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012; 120: 5128–5133.
6. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. J Thromb Haemost. 2012; 10: 136–144.
7. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol. 2001; 5: 577–582.
8. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F. et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011; 117: 5857–5859.
9. Cella G., Marchetti M., Vianello F. et al. Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Haemost. 2010; 104: 151–156.
10. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. GIMEMA CMD-Working Party Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008; 93(3): 372–380.
11. Di Nisio M., Barbui T., Di Gennaro L. et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. Br J Haematol. 2007; 136: 249–259.
12. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology. Education Program of the American Society of Hematology 2012. 2012; 571–581.
13. Goette N.P., Lev P.R., Heller P.G. et al. Monocyte IL-2Ralpha expression is associated with thrombosis and the JAK2V617F mutation in myeloproliferative neoplasms. Cytokine. 2010; 51: 67–72.
14. Hebbel R.P., Boogaerts M.A., Eaton J.W., Steinberg M.H. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. N Eng J Med. 1980; 302: 992–995.
15. Jensen M.K., De NullyBrown P., Lund B.V. et al. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. Br J Haematol. 2000; 110: 116–124.
16. Kesler A., Ellis M.H., Manor Y. et al. Neurological complications of essential thrombocythosis (ET). Acta Neurol Scand. 2000; 102: 299–302.
17. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2013; 369: 2679–2690.
18. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013; 369: 2391–2405.
19. Nazabal E.R., Lopez J.M., Perez P.A., Corral P.R. Chorea disclosing deterioration of polycythaemia vera. Postgrad Med J. 2000; 76: 658–659.
20. Pearson T.C., Path F.R.C. Hemorrhagic considerations in the pathogenesis of vascular occlusive events in polycythaemia vera. Semin Thromb Hemost. 1997; 23: 433–439.
21. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. Blood. 2011; 118: 1952–1961.
22. Sozer S., Fie M.L., Schiano T. et al. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. Blood. 2009; 113: 5246–5249.
23. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005; 23(33): 8520–8530.
24. Tefferi A., Thiele J., Orazi A. et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007; 110: 1092–1097.
25. Wautier M.P., Nemer W., Gane P. et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha S chain and Lu/BCAM. Blood. 2007; 110: 894–901.
26. Wautier J.L., Paton R.C., Wautier M.P. et al. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and its relation to vascular complications. N Eng J Med. 1981; 305: 237–242.
27. Varricchio L., Mancini A., Migliaccio A.R. Pathological interactions between hematopoietic stem cells and their niche revealed by mouse models of primary myelofibrosis. Expert Rev Hematol. Author manuscript; 2009; 2(3): 315–334.



## Myeloproliferative diseases and ischemic stroke

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, O.V. Lagoda, A.A. Shabalina, I.N. Subortseva, A.L. Melikyan

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;  
Research Center of Hematology, Ministry of Health (Moscow)*

**Keywords:** myeloproliferative diseases, ischemic stroke, hemorheology, hematology.

Myeloproliferative diseases (MPD) comprise a group of clonal pathology resulting from genetic alterations at a stem cell level. WHO (2008) divides MPD into several “classical” forms – polycythemia vera, essential thrombocytemia, and primary myelofibrosis. Haemorheologic and haemostatic disturbances have been widely accepted as a significant (in some cases – primary) cause of

acute and/or chronic cerebrovascular disease. A pre-existing MPD may potentiate and accelerate the development of circulatory alterations, including those occurring in the brain tissue, leading to ischemic stroke. The present article comprises a literature review on this uncommon pathology, as well as a clinical presentation of a stroke case in a patient with underlying MPD (Vaquez’ disease).

**Контактный адрес:** Лагода Ольга Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. I неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-05. E-mail: angionev@gmail.com;

Танашян М.М. – зам. дир. по научной и лечебной работе, рук. I неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кузнецова П.И. – клин. ординатор ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.А. – и.о. зав. лаб. гемореологии и нейроиммунологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Суборцева И.Н. – ст. науч. сотр. научно-клинического отделения стандартизации методов терапии Гематологического научного центра Минздрава России;

Меликян А.Л. – зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов терапии Гематологического научного центра Минздрава России.

# Репродуктивное здоровье женщин, больных рассеянным склерозом

О.А. Тихоновская, А.Ю. Пинчук, В.М. Алифирова, Н.Ф. Мусина

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (Томск)

*Немаловажное значение в формировании гинекологической патологии имеют органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС). Рассеянный склероз (РС) и иммуномодулирующая терапия, применяемая у пациентов с данным заболеванием, оказывают значительное влияние на менструальную и репродуктивную функции, течение беременности и родов. Бесплодие у пациентов с РС обусловлено, с одной стороны, психологическими и сексуальными проблемами, с другой – формированием вторичной недостаточности гонад. Акушерские исходы у женщин с РС значимо не отличаются от таковых в общей популяции, но некоторые особенности течения беременности и родов заслуживают внимания и требуют междисциплинарного подхода.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, фертильность, беременность, роды, иммуномодулирующая терапия.

В структуре гинекологических заболеваний большое место занимают нарушения менструального цикла и преждевременное угасание функции яичников, ведущее к бесплодию. В работах, посвященных изучению репродуктивного здоровья у женщин с неврологическими заболеваниями, было показано, что органическая патология со стороны головного и спинного мозга нередко приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, клиническим проявлением которой являются нарушения менструального цикла и бесплодие. Эндокринное бесплодие регистрируется у 48,3% женщин [2], нарушения менструального цикла обычно возникают вскоре после начала неврологического заболевания у 38,1–42,2% женщин, преимущественно по типу олиго- и аменореи [24]. Кроме того, женщины с РС имеют предрасположенность к развитию преждевременного угасания функции яичников [12]. Тот факт, что РС является иммунопосредованным хроническим нейродегенеративным заболеванием, распространенным среди женщин репродуктивного возраста примерно в два раза чаще, чем среди мужчин [60], делает вопросы, связанные с ролью РС в формировании гинекологической патологии и его влиянием на течение беременности и родов, особенно актуальными.

V. Tomassini et al. было установлено, что нарушение центральной регуляции при РС приводит к дефициту эстрогенов, прогестерона и тестостерона, в то же время половые гормоны играют роль в модуляции активности заболевания и повреждения головного мозга [62]. По мнению Е.В. Предтеченской, нарушения менструального цикла (гипоменструальный синдром или кровотечения в пубертатном возрасте) часто становятся истинным дебютом РС [3]. Кроме того, такие гормональные изменения, как повышение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина у пациенток с РС, могут обуславливать снижение фертильности [31].

Для объяснения высокой доли бездетных среди больных РС необходимо учитывать различные факторы. Инфертильность может быть обусловлена многочисленными параметрами, включая сексуальные дисфункции и гормональные изменения [10]. Исследования 73 пациенток с

РС в Германии показали, что средний срок наступления беременности от начала ее планирования у них составил 4 мес, что свидетельствует об отсутствии снижения фертильности у женщин с РС [35]. Однако в исследование были включены женщины, которые уже были матерями, а женщины с ограниченной фертильностью не были приняты во внимание. По результатам другого исследования установлена более высокая потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у пациенток с РС по сравнению с населением в целом [45].

Пациенты с РС даже с легкими неврологическими нарушениями в 73% случаев предъявляют жалобы на сексуальные дисфункции: снижение либидо, вагинальной чувствительности, трудности в достижении оргазма и др. [22, 61, 68]. Несмотря на сходное семейное положение, у пациентов с РС по сравнению со здоровыми пациентами была отмечена значительно более низкая частота половых контактов [68]. Сексуальной дисфункции в определенной степени способствуют связанные с РС физические нарушения: усталость, мышечная слабость, ограничения координации, боли, спастичность, нарушения чувствительности. Нельзя недооценивать и роль психологических факторов при данной патологии. Манифестации указанных сексуальных и психологических проблем способствуют и лекарственные препараты, используемые при симптоматическом лечении РС, такие как баклофен, ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин) [4].

Вызывает интерес влияние иммуносупрессивного лечения РС, в частности, митоксантрона, на фертильность. В ретроспективном исследовании FEMIMS, включавшем 189 женщин с РС в возрасте до 45 лет, получавших митоксантрон, лекарственно-индуцированная аменорея была диагностирована у 48 (26%) пациенток [14]. Следует подчеркнуть, что частота аменореи возрастает при введении химиопрепаратов во время фолликулярной фазы менструального цикла [23]. Можно предположить, что ингибирование овариального цикла комбинированными оральными контрацептивами (КОК) способствует сохранению овариального резерва и предотвращению или, по крайней мере, отсрочиванию аменореи.

Часто женщины с РС обеспокоены тем, что заболевание может иметь пагубные последствия для беременности. При метаанализе 10055 родов у женщин с РС установлено, что акушерские исходы были почти такими же, как в общей популяции [47]. При аналогичном исследовании в Канаде также не выявлено значимого количества неблагоприятных исходов родов у 432 женщин с РС по сравнению с женщинами без РС [65]. Метаанализ результатов 22 исследований, опубликованных в период с 1983 по 2009 гг., не выявил повышенного риска развития гипотрофии и врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и неонатальной смертности детей женщин с РС [27]. Есть только отдельные сообщения о проблемах, связанных с беременностью: повышение частоты анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода и аспирации мекония у обследованных 200 женщин с РС [49]. Частота других осложнений беременности, в частности, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, была сопоставима с контрольной группой. В Норвегии в одном докладе опубликовано сообщение о гипотрофии новорожденных, родившихся у женщин с клиническими признаками РС [18]. В тайваньском исследовании 174 женщин с РС риск преждевременных родов был выше по сравнению с 1392 женщинами группы контроля [13]. По данным В.А. Mueller et al., J. Dahl et al., A. Jalkanen et al., частота оперативного родоразрешения (акушерские щипцы или вакуум-экстракция) была более высокой у пациентов с РС, показаниями для которого были слабость родовой деятельности и быстрая утомляемость [19, 45, 49]. Частота родоразрешения путем кесарева сечения у пациентов с РС варьирует в диапазоне от 10 до 40% [27]. В целом на выполнение абдоминального родоразрешения и у пациенток без РС наряду с медицинскими показаниями влияют социальные, религиозные и культурные факторы.

Выбор оперативного родоразрешения у пациенток с РС в значительной степени зависит от потенциально возможного возникновения таких симптомов, как спастичность, слабость мышц промежности, усталость. Однако сам по себе факт того, что женщина страдает РС, не является причиной для выбора данного способа родоразрешения вместо родов через естественные родовые пути. Только акушерские показания и особенности течения РС в совокупности должны быть учтены при выборе метода родоразрешения индивидуально для каждой пациентки. По данным С. Confavreux et al., способ родоразрешения и использование эпидуральной анестезии не влияют на частоту послеродовых рецидивов [15].

Необходимо принять во внимание, что при формировании когорты пациентов, участвующих в исследованиях, в первую очередь учитываются низкие показатели по стандартной шкале EDSS [45, 65]. Данные о частоте осложнений беременности и родов у женщин с тяжелой инвалидностью встречаются редко, и, очевидно, их сбор будет значительно затруднен, так как женщины с тяжелой степенью неврологического дефицита обычно стараются избежать беременности. Кроме того, более высокая частота ожирения у женщин с РС, возникающая, возможно, из-за низкой физической активности в связи с инвалидностью, может играть роль в повышении риска осложнений во время беременности и родов [10].

Темой, безусловно требующей дальнейшего изучения у пациентов с РС, планирующих беременность, является влияние на течение и исходы беременности терапии, используемой для лечения РС. Она включает иммуномоду-

лирующие и иммуносупрессивные препараты, кортикостероиды, а также симптоматические лекарственные средства. Поскольку нет достоверных данных, касающихся безопасности терапии РС во время беременности, как правило, рекомендуется прекратить иммуномодулирующую терапию (интерферон- $\beta$  или глатирамера ацетат) после незащищенного полового акта или сразу при диагностировании беременности [10]. Хотя сведения, касающиеся лекарственного воздействия на беременность, главным образом ограничены первыми неделями беременности, они имеют особое значение для составления индивидуальной программы ведения беременности у женщин с РС. R. Boskovic et al. опубликовали сообщение о значительном увеличении частоты самопроизвольных аборт и развития гипотрофии плода после воздействия интерферона- $\beta$  [11]. Эти данные были подтверждены в других обзорах [6, 36], а в других они были опровергнуты [28, 34, 54, 57–59, 67]. Опрос десяти пациенток, которые продолжали терапию интерфероном- $\beta$  или глатирамера ацетатом в течение всей беременности и в послеродовом периоде, не выявил увеличения частоты самопроизвольных аборт, но отмечался более низкий вес ребенка при рождении и частые преждевременные роды [36]. В целом, данные о применении интерферона- $\beta$  и глатирамера ацетата позволяют предположить относительную безопасность их приема до наступления беременности.

В опубликованных данных о влиянии натализумаба на течение беременности у 40 пациенток не установлено повышение риска невынашивания беременности, задержки роста плода и врожденных пороков развития [8, 39, 43]. Однако, учитывая отсутствие на настоящий момент убедительных данных о влиянии натализумаба на плод (категория С по американской классификации Food and Drug Administration (FDA), согласно руководству The European Medicines Agency (EMA), использование натализумаба во время беременности не рекомендуется и возможно только в случае наличия строгих показаний [63].

Доклинические испытания препарата финголимод показали увеличение частоты самопроизвольных аборт и сосудистых мальформаций, и в связи с этим его использование во время беременности не рекомендуется [10].

Прием глюкокортикоидов считается небезопасным во время первого триместра беременности, так как, по данным L. Park-Wyllie et al., они вызывают повышенный риск формирования расщепленной губы [53]. Кроме того, С. Gur et al. описали такие осложнения, как повышенная частота самопроизвольных аборт, преждевременных родов, гипотрофии новорожденных [32]. В случаях тяжелых рецидивов глюкокортикоиды могут быть назначены в индивидуальном порядке. Использование глюкокортикоидов во втором и третьем триместрах беременности для терапии тяжелых обострений РС, по всей видимости, не является вредным для ребенка [26].

Химиотерапевтические препараты используются в качестве терапии второй или третьей линии при высокоактивном ремиттирующем или прогрессирующем течении РС, но в связи с высокой частотой побочных эффектов их применение ограничено. Метотрексат, а также другие химиотерапевтические препараты, противопоказаны во время беременности в связи с тератогенным действием и повышением частоты спонтанных аборт и врожденных пороков развития плода [52]. В соответствии с информацией производителей, циклофосфамид обладает мутагенными

свойствами, поэтому в случае его воздействия в течение первого триместра беременности рекомендовано проведение абортa. Согласно классификации FDA циклофосфамид отнесен в категорию D: это означает, что риск для плода известен, но в отдельных случаях потенциальная необходимость может превысить риск. Опубликованы два сообщения об акушерских исходах после лечения пациенток с РС во время беременности митоксантроном (классифицируется в категории D по FDA) — имели место задержка роста плода без признаков врожденных пороков [20] и рождение ребенка с синдромом Пьера-Робена [41]. Что касается азатиоприна, который также относится к категории D по классификации FDA, на настоящий момент его тератогенный эффект не был установлен, однако у некоторых новорожденных диагностированы случаи лейко-и/или тромбоцитопении [10]. Таким образом, препараты категории D по классификации FDA не рекомендованы к применению во время беременности в связи с крайне высоким риском неблагоприятного воздействия на плод.

Ретроспективное исследование показало значительное снижение частоты рецидивов РС при введении иммуноглобулина во время беременности и в послеродовом периоде при отсутствии каких-либо серьезных побочных эффектов [5]. Тем не менее иммуноглобулины для внутривенного введения относят к категории С по FDA, и они не являются препаратами первой линии терапии РС, поэтому их использование во время беременности возможно только после строгой оценки пользы и риска для пациентки.

Во многих исследованиях сообщается, что грудное вскармливание не влияет на частоту рецидивов РС [37, 46, 50, 55, 66]. Однако, A. Langer-Gould et al. [48] и K. Hellwig et al. [38, 40] показали, что грудное вскармливание в послеродовом периоде снижает риск послеродовых рецидивов. Женщинам, принимавшим иммуномодулирующую терапию до беременности, не рекомендуется возобновлять лечение до завершения грудного вскармливания [17]. В то же время женщинам с агрессивным течением РС до беременности может быть предложено быстрое возобновление иммуномодулирующей терапии в послеродовом периоде для предотвращения обострений заболевания [44].

Достоверных данных об экскреции в грудное молоко глатирамера ацетата, интерферона- $\beta$ -1a и интерферона- $\beta$ -1b у человека не получено [7, 9, 16, 56]. В исследовании

Y.D. Frago et al. [28] сообщается о 9 матерях, которые кормили грудью в среднем в течение 3,6 мес, принимая глатирамера ацетат, при этом признаков негативного влияния на младенцев не было обнаружено. Однако клинические данные об использовании глатирамера ацетата и интерферонов- $\beta$  во время грудного вскармливания ограничены.

Существует ряд доказательств, что финголимод, натализумаб и митоксантрон экскретируются в грудное молоко [29, 51, 64], поэтому следует избегать их назначения в период лактации.

Введение внутривенного иммуноглобулина может быть использовано во время кормления грудью для уменьшения рецидивов РС, при этом побочных эффектов на младенцев не было выявлено [5, 25, 33].

В послеродовом периоде назначение импульсной терапии метилпреднизолоном в течение 6 мес привело к снижению рецидивов РС в сравнении с группой контроля ( $p=0,018$ ) [30]. Грудное вскармливание женщинами на фоне глюкокортикоидной терапии является в целом безопасным, поскольку экскреция кортикостероидов в грудное молоко минимальна [21]. Однако стероиды могут вызывать нежелательные явления у детей, включая задержку роста [42], поэтому необходимо свести их потенциальное воздействие к минимуму, что возможно, если кормление осуществляется через 4 час после введения низких и средних доз препарата и через 24–48 час после введения высоких [42].

Учитывая все вышеизложенное, продолжать лечение иммуномодулирующими препаратами во время беременности и кормления по возможности не следует [1, 4].

Препараты для симптоматического лечения РС, такие как спазмолитики, антидепрессанты, препараты для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и др., должны быть использованы во время беременности только после тщательной оценки пользы для матери и риска для плода.

В целом состояние репродуктивного здоровья у женщин с РС остается недостаточно изученным. Имеется много невыясненных и спорных вопросов, которые еще предстоит решить в ходе дальнейших исследований.

## Список литературы

1. Белова А.Н., Качалина Т.С., Крутин В.Н. и др. Рассеянный склероз и беременность. Неврол. журн. 2010; 6: 4–10.
2. Кучерова И.В. Состояние репродуктивной системы у женщин, страдающих неврозом. Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
3. Предтеченская Е.В., Некрасова М.Ф. Половые гормоны в патогенезе рассеянного склероза. Нейроиммунология 2011; 3–4: 129–130.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2010.
5. Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J. Neurol. 2004; 251: 1133–1137.

6. Amato M.P., Portaccio E., Ghezzi A. MS Study Group of the Italian Neurological Society: Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis. Neurology 2010; 75: 1794–1802.
7. Avonex (intramuscular interferon beta-1a) prescribing information (2011) [http://www.avonex.com/pdfs/guides/Avonex\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.avonex.com/pdfs/guides/Avonex_Prescribing_Information.pdf)
8. Bayas A., Penzien J., Hellwig K. Accidental natalizumab administration to the third trimester of pregnancy in an adolescent patient with multiple sclerosis. Acta. Neurol. Scand. 2011; 124: 290–292.
9. Betaseron (interferon beta-1b) prescribing information (2011) [http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Betaseron\\_PI.pdf](http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Betaseron_PI.pdf)
10. Borisow N., During A., Pfueller C.F. et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis. J. Neurol. 2011; 258: 103–110.



rosis: an overview of family planning and pregnancy. <http://www.epma-journal.com/content/3/1/9/>

11. *Boskovic R., Wide R., Wolpin J. et al.* The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807–811.

12. *Cavalla P., Rovei V., Masera S. et al.* Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol. Sci.* 2006; 27: 231–239.

13. *Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C.* Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 606–612.

14. *Cocco E., Sardu C., Gallo P. et al. and the FEMIMS group.* Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult. Scler.* 2008; 14: 1225–1233.

15. *Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M. et al.* Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 285–291.

16. Copaxone (glatiramer acetate) prescribing information (2011) <http://www.sharedsolutions.com/pdfs/prescribinginformation.aspx>

17. *Coyle P.K., Christie S., Fodor P. et al.* Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. *Mult. Scler.* 2004; 10: 582–588.

18. *Dahl J., Myhr K.M., Daltveit A.K. et al.* Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008; 255: 623–627.

19. *Dahl J., Myhr K.M., Daltveit A.K. et al.* Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1961–1963.

20. *De Santis M., Straface G., Cavaliere A.F. et al.* The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *Neurotoxicology* 2007; 28: 696–697.

21. *De Seze J., Chapelotte M., Delalande S. et al.* Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2004; 10: 596–597.

22. *Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S. et al.* Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult. Scler.* 2006; 12: 209–214.

23. *Di Cosimo S., Alimonti A., Ferretti G. et al.* Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1065–1071.

24. *Falasci P., Martocchia A., Proietti A. et al.* High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2001; 22: 248–250.

25. *Ferrero S., Esposito F., Pretta S. et al.* Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. *Exp. Rev. Neurotherapeutics* 2006; 6: 1823–1831.

26. *Ferrero S., Pretta S., Ragni N.* Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115: 3–9.

27. *Finkelsztein A., Brooks J.B., Paschoal F.M. Jr. et al.* What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790–797.

28. *Fragoso Y.D., Finkelsztein A., Kaimen-Maciel D.R. et al.* Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs* 2010; 24: 969–976.

29. Gilenya (fingolimod) US prescribing information (2011) <http://www.pharma.us.novartis.com/cs/www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf>

30. *Greenberger P.A., Odeh Y.K., Frederiksen M.C. et al.* Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 1993; 53: 324–328.

31. *Grinsted L., Heltberg A., Hagen C. et al.* Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis. *J. Intern. Med.* 1989; 226: 241–244.

32. *Gur C., Diav-Citrin O., Shechtman S. et al.* Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod. Toxicol.* 2004; 18: 93–101.

33. *Haas J., Hommes O.R.* A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13: 900–908.

34. *Hellwig K., Agne H., Gold R.* Interferon beta, birth weight and pregnancy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2009; 256: 830–831.

35. *Hellwig K., Brune N., Haghikia A. et al.* Reproductive counseling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118: 24–28.

36. *Hellwig K., Gold R.* Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011; 258: 502–503.

37. *Hellwig K., Haghikia A., Agne H. et al.* Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1580–1581.

38. *Hellwig K., Haghikia A., Gold R.* Multiple sclerosis and pregnancy experience from a nationwide database. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): A273.

39. *Hellwig K., Haghikia A., Gold R.* Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult. Scler.* 2011; 17: 958–963.

40. *Hellwig K., Kuge M., Gold R. et al.* Exclusive breastfeeding reduces the risk of postpartum relapses a prospective study from the German MS and pregnancy registry. *Neurology* 2011; 76 (Suppl. 4): A273.

41. *Hellwig K., Schimrigk S., Chan A. et al.* A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2011; 307: 164–165.

42. *Hoes J.N., Jacobs J.W., Boers M. et al.* EULAR evidencebased recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals Rheumatic Dis.* 2007; 66: 1560–1567.

43. *Hoevenaren I.A., de Vries L.C., Rijnders R.J. et al.* Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: a report of two cases. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 123: 430–433.

44. *Houtchens M.K., Kolb C.M.* Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J. Neurol.* 2013; 260: 1202–1214.

45. *Jalkanen A., Alanen A., Airas L.* Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group: Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult. Scler.* 2010; 16: 950–955.

46. *Jalkanen A., Airas L., Marttila R.J.* To breastfeed or not to breastfeed: effect of breastfeeding on postpartum disease activity in multiple sclerosis revisited. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 4): A610.

47. *Kelly V.M., Nelson L.M., Chakravarty E.F.* Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurol.* 2009; 73: 1831–1836.

48. *Langer-Gould A., Huang S.M., Gupta R. et al.* Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 958–963.

49. *Mueller B.A., Zhang J., Critchlow C.W.* Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186: 446–452.

50. *Nelson L.M., Franklin G.M., Jones M.C.* Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3443.

51. Novantrone (mitoxantrone) prescribing information (2011) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/019297s03\\_0s031lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s03_0s031lbl.pdf)

52. *Nurmohamed L., Moretti M.E., Schechter T. et al.* Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 533.e1–533.e3.

53. *Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–392.

54. *Patti F., Cavallaro T., Lo Fermo S. et al.* Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J. Neurol.* 2008; 255: 1250–1253.

55. *Portaccio E., Ghezzi A., Hakiki B. et al.* Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150.

56. Rebif (subcutaneous interferon beta-1a) prescribing information (2011) [http://www.emdserono.com/cm/emdserono\\_us/en/images/rebif\\_tcm115\\_19765.pdf](http://www.emdserono.com/cm/emdserono_us/en/images/rebif_tcm115_19765.pdf).
57. *Salminen H.J., Leggett H., Boggild M.* Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J. Neurol.* 2010; 257: 2020–2023.
58. *Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S. et al.* Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult. Scler.* 2011; 17: 423–430.
59. *Sandberg-Wollheim M., Frank D., Goodwin T.M. et al.* Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 802–806.
60. *Sellner J., Kraus J., Awad A. et al.* The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis – a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 495–502.
61. *Sipski M.L., Behnegar A.* Neurogenic female sexual dysfunction: a review. *Clin. Auton. Res.* 2001; 11: 279–283.
62. *Tomassini V., Onesti E., Mainero C. et al.* Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 272–275.
63. Tysabri (natalizumab) European public assessment report (2011) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human\\_med\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
64. Tysabri (natalizumab) prescribing information (2011) [http://www.tysabri.com/pdfs/I61061-13\\_PI.pdf](http://www.tysabri.com/pdfs/I61061-13_PI.pdf)
65. *Van der Kop M.L., Pearce M.S., Dahlgren L. et al.* Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 41–50.
66. *Vukusic S., Confavreux C.* Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMIS. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 266–270.
67. *Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.* Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 1037–1042.
68. *Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A. et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult. Scler.* 1999; 5: 418–427.

## Reproductive health of women with multiple sclerosis

O.A. Tikhonovskaya, A.Y. Pinchuk, V.M. Alifirova, N.F. Musina

*Siberian State Medical University (Tomsk)*

**Keywords:** multiple sclerosis, fertility, pregnancy, delivery, immunomodifying therapy.

Organic diseases of the central nervous system (CNS) are of utmost importance in the formation of gynecological pathology. Multiple sclerosis (MS) and immunomodifying therapy which is in use in patients with this disease have a significant effect on menstrual and reproductive functions, pregnancy and delivery in women with MS. Infertility in patients with MS is due, on the one

hand, to psychological and sexual problems and, on the other hand, to the secondary gonadal failure. Obstetric outcomes in women with MS do not differ significantly from those in the general population, but some specific characteristics of the course of pregnancy and delivery need attention and multidisciplinary approach.

**Контактный адрес:** Тихоновская Ольга Анатольевна – докт. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии леч. факультета СибГМУ Минздрава России. 634050 Томск, Московский тракт, д. 2. Факс: +7 (3822) 53-33-09. E-mail: Tikhonovskaya2012@mail.ru;

Пинчук А.Ю. – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии леч. факультета;

Алифилова В. М. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии леч. факультета;

Мусина Н. Ф. – асс. каф. неврологии и нейрохирургии леч. факультета.

# Роль D-аминокислот в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и при нормальном старении

А.В. Червяков, М.Н. Захарова, Н.Б. Пестов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва)

Недавние исследования показали, что D-аминокислоты широко представлены в тканях высших организмов, в том числе человека. Определены специфические функции отдельных D-аминокислот в здоровом организме: так, D-серин играет важную роль в нейропластичности, процессах памяти, обучения, а D-аспартат вовлечен в процессы развития и эндокринные функции. Патогенность D-аминокислот связана с гиперактивацией NMDA-рецепторов глутамата, изменением конформации нормальных белковых молекул при встраивании в полипептидную цепь, повышением концентрации активных форм кислорода при оксидатном метаболизме D-аминокислот. Оценка уровня D-аминокислот в биологических жидкостях, а также определение активности ферментов их метаболизма и мутаций кодирующих их генов могут служить диагностическим маркером при некоторых заболеваниях ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др.). Практический интерес к содержанию D-аминокислот и их функциям связан также с возможностями разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию синтеза/деградации D-аминокислот и модуляцию активности соответствующих рецепторов.

**Ключевые слова:** D-аминокислоты, NMDA-рецепторы, нейродегенеративные заболевания, старение.

## Введение

В 1848 г., изучая физические свойства винной кислоты, Луи Пастер обнаружил, что кислота, полученная при брожении, отличается по своим свойствам от химически синтезированной изомерной ей молекулы. Изучая кристаллы кислоты под микроскопом, он выделил два их типа, являющихся «зеркальным» отражением друг друга. Образец, состоящий из кристаллов одного типа, поворачивал плоскость поляризации по часовой стрелке, а другого — против. Пастер пришел к заключению, что кристаллы состоят из молекул различной структуры. Химические реакции создают оба их типа с одинаковой вероятностью, однако живые организмы используют лишь один из них. Таким образом, впервые была показана *хиральность* молекул — отсутствие симметрии относительно правой и левой стороны. Как было открыто позже, тем же свойством обладают и аминокислоты [10, 151, 152]. Позже было продемонстрировано, что оптическая активность обусловлена, прежде всего, свойствами молекул и молекулярных структур по отношению к операции зеркального отражения [114, 184].

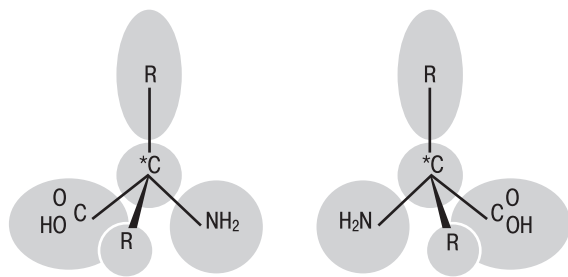


рис. 1: Пространственная структура двух оптических изомеров молекулы с одним асимметричным центром C\* [1].

На рис. 1 показаны зеркальные изоформы молекулы аминокислоты, тетраэдрическая структура которой содержит асимметричный центр — атом углерода C\*, связанный с четырьмя разными заместителями. Как известно, из таких молекул-звеньев построены белковые полимерные цепи, образующие белки-ферменты [1]. Если молекула имеет один асимметричный центр, то существуют только два оптических зеркальных ее изомера, которые называются энантиомерами и обозначаются соответственно как L (левый) и D (правый). Если же молекула содержит N асимметричных центров, то всего имеется  $2^N$  ее оптических изомеров. Раствор, содержащий только один энантиомер, обладает максимальной оптической активностью и называется оптически чистым [1].

Таким образом, Пастер пришел к выводу о том, что молекулярная основа жизни асимметрична [151, 152]. В природе ведущей физической основой асимметрии является слабое взаимодействие, «отдающее предпочтение», в частности, L-аминокислотам и D-сахарам [126, 127]. В живой клетке энантиомерный контроль осуществляется на системном уровне: определенные группы ферментов разрушают «неприродные» энантиомеры, возникающие спонтанно — в процессе старения либо под действием вредных экологических факторов, например, ионизирующего излучения [7, 21, 92]. Определенные группы ферментов там, где это необходимо, выполняют стереоспецифические функции [4].

Механизмы действия некоторых лекарств основаны на том, что разные энантиомерные формы одного и того же препарата могут привести к прямо противоположным результатам [1]. Известен случай трагических последствий игнорирования этого обстоятельства, когда испытания оптически чистой формы талидомида дали хорошие результаты, а выпуск рацемической (смешанной) формы этого привел к массовым тяжелейшим заболеваниям. Как потом выяснилось, виной всему оказался другой энантиомер, который тоже обладал сильной, но «отрицательной» биологической активностью. Еще пример: широко известный противо-



паркинсонический препарат L-ДОПА применяется только в данной оптической форме, так как D-энантиомер просто не проникает через гематоэнцефалический барьер [1].

До настоящего времени считалось, что все живые организмы содержат и используют в своей жизнедеятельности только L-аминокислоты, а D-аминокислоты элиминировались на заре возникновения жизни. В этой связи наличие и функция D-аминокислот в живых организмах долгое время оставались неочевидными [38]. Первые данные о наличии D-аминокислот в тканях животных выявлены у амфибий и беспозвоночных. Методом хроматографии свободный D-аланин был выделен из крови некоторых насекомых [20], а впоследствии стали появляться работы, описывающие наличие D-аланина, D-глутамата, D-орнитина, D-серина, D-аспарагина, D-цистеина и др. [23, 39, 111, 158] в составе полипептидов у животных. Было сделано предположение, что D-аминокислоты у млекопитающих появились из продуктов жизнедеятельности эндогенной флоры или при спонтанной рацемизации L-аминокислот в структуре полипептидов в процессе старения [83].

Исследования, выполненные на млекопитающих, показали наличие D-аспарагиновой кислоты (D-аспартата) в различных тканях организма, например в хрусталике [63, 128], головном мозге [160, 174], а также зубах, коже, костях, аорте, эритроцитах, легких и связках при старении [64]. D-серин был найден в структуре  $\beta$ -амилоида при болезни Альцгеймера (БА) [97, 160]. Некоторые D-аминокислоты присутствуют в тканях ЦНС млекопитающих и на периферии в неожиданно высоких концентрациях, иногда в более высоких, чем их L-энантиомеры [76]. Эти D-аминокислоты выполняют в организме специфические функции: так, D-серин играет важную роль в нейротрансмиссии, а D-аспартат – в процессе развития и эндокринной регуляции. Изменение уровня D-аминокислот может быть связано с различными патологическими состояниями.

По мнению ряда исследователей, появление асимметрии аминокислот на определенном этапе эволюции является ключевым в образовании первичных живых клеток на планете, а хиральность – фундаментальная основа асимметрии всех живых организмов [1, 3, 12–16, 32].

### Распространенность и физиологическая роль D-аминокислот в норме и при нормальном старении

В настоящее время для определения уровня D-аминокислот могут применяться ЯМР-спектроскопия, измерение оптической активности, рентгеноструктурный анализ, иммуногистохимические и разнообразные биосенсорные методы [2, 15, 61, 103, 153, 188]. Уровни D-аминокислот сильно зависят от возраста животных. D-аспартат показывает достоверно повышенные концентрации в ЦНС. В течение эмбрионального развития крыс D-аспартат первым появляется в коре мозга, стриатуме, среднем мозге, промежуточном мозге и мозжечке. Его низкие концентрации зафиксированы в мосту и в продолговатом мозге [165, 193]. Концентрация D-аспартата в лобной коре мозга человека на 14-й неделе гестации превышает концентрацию L-формы [73]. С возрастом концентрация D-аспартата снижается в крови, сетчатке, надпочечниках, шишковидной железе и семенниках [71, 143].

D-аланин, D-лейцин, D-пролин и D-глутамат также были идентифицированы в мозге млекопитающих [70, 102].

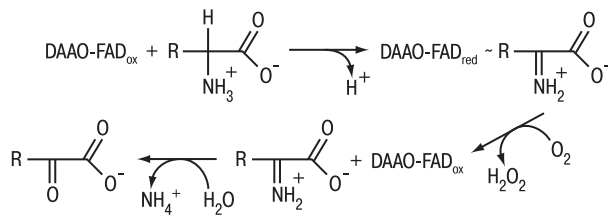


рис. 2: Реакция ферментативного окислительного дезаминирования D-аминокислот.

D-глутамат был выделен из печени и почек, где его концентрации превышали концентрацию D-аспартата [102]. Различные D-аминокислоты найдены у человека в сыворотке крови, моче, ликворе, амниотической жидкости с наибольшими концентрациями в моче и с наименьшими в амниотической жидкости и ликворе. Концентрации D-аминокислот были менее 1% от концентрации L-аминокислот [19]. D-серин также был идентифицирован в значительных количествах в мозге грызунов и человека [77].

*Источники, метаболизм и деградация D-аминокислот.* D-аминокислоты поступают в организм млекопитающих с пищей при метаболизме кишечной флоры, а также в результате спонтанной рацемизации при старении и биосинтезе [105–107]. Деградация этих соединений происходит путем окислительного дезаминирования оксидазой D-аминокислот (DAAO) [202] с последующим неферментативным гидролизом (рис. 2) [15]. Характерной особенностью всех DAAO является высокая специфичность именно к D-изомерам аминокислот, но не к L-формам.

Впервые DAAO была описана Н.А. Krebs в 1935 г. [110]. Этот фермент группирован из рацемизированных АК и аккумулирован в мозге [113]. Также этот фермент встречается в других белках и представлен в зубах, костях, аорте, коже и легких, т.е. распространен в природе – от микроорганизмов до млекопитающих. DAAO широко экспрессируется у млекопитающих, особенно в почках, печени и ЦНС, наименьшие его концентрации отмечаются в периферических тканях [15, 199]. У микроорганизмов DAAO обеспечивает использование экзогенных D-аминокислот в качестве источника углерода, азота и энергии. У эукариот его роль заключается в поддержании определенного уровня D-аминокислот в клетке. Установлено, что наличие избыточного количества некоторых D-аминокислот в мозге мышей способствует длительной потенциации в гиппокампе и пространственному обучению: при экспериментах в водном лабиринте Морриса мутантные мыши, лишённые гена *DAAO*, обучались значительно быстрее, чем нормальные особи [123].

*Физиологические функции D-аминокислот.* Значительное число исследований посвящены изучению роли D-серина в качестве нейромодулятора рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), которые играют важную роль во многих патофизиологических процессах. Свободный D-серин был найден в различных отделах мозга грызунов и человека – переднем мозге, церебральной коре, гиппокампе, стриатуме, лимбическом мозге, промежуточном и среднем мозге и в более низких концентрациях – в мосту, продолговатом мозге, мозжечке и спинном мозге [73, 139]. Концентрация D-серина в мозге крыс составляла 1/3 от концентрации L-серина. Наибольшая концентрация D-серина зафиксирована в астроцитах.



У грызунов концентрация D-серина повышается на 3-й неделе после рождения в коре большого мозга, в мозжечке уровень D-серина начинает повышаться на 1-й неделе постнатального развития и достигает наивысших значений ко 2-й неделе [78, 87]. В мозге человека наивысшие концентрации D-серина определены в лобной коре на 14-й неделе гестации и остаются на этом уровне до момента рождения [76]. Далее уровень D-серина постепенно снижается с возрастом [73]. Наибольшее значение в появлении D-серина играет его биосинтез под действием специфического фермента — серин-рацемазы, превращающей L-форму в D в присутствии пиридоксальфосфата, ионов магния и АТФ [47, 164, 194].

NMDA-рецепторы являются ключевыми возбуждающими рецепторами в головном мозге и вовлечены в формирование памяти, синаптическую пластичность, процессы развития и др. [37, 46, 149]. Их активация приводит к повышению проницаемости мембраны клетки для ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) [46]. Гиперстимуляция NMDA-рецепторов приводит к формированию эффекта *эксайтотоксичности* — одного из фундаментальных понятий в современных нейронауках [33]. Глутамат является главным агонистом NMDA-рецепторов, но он не активирует рецепторы, если не происходит связывание ко-агонистов с активным сайтом рецептора — NR1 [94, 130]. D-серин, как предполагается, является физиологическим лигандом NMDA-рецепторов, связывающимся в качестве вышеупомянутого ко-агониста с активным сайтом, что приводит к запуску NMDA-опосредованных процессов [69, 96, 195, 200]. Ко-агонистом сайта NMDA-рецептора может также являться и глицин. Его связывание повышает афинность рецептора к глутамату [50], снижает его десенсибилизацию [115] и производит обновление NMDA-рецептора при его интернализации [145].

По сравнению с глицином D-серин — лиганд с высокой степенью сродства к NMDA-рецептору, и его афинность втрое выше, чем афинность глицина [66, 129]. Эндогенный D-серин участвует в нескольких NMDA-зависимых физиологических и патологических процессах, включая нормальную NMDA-рецепторную передачу сигнала, синаптическую пластичность [69, 96, 136, 148, 200], миграцию клеток [104] и нейротоксичность [98, 99, 196]. Структурное обоснование селективного эффекта D-серина на NMDA-рецепторы стало ясным после изучения пространственной структуры центра связывания NR1-субъединицы NMDA-рецептора. D-серин связывается с рецептором более плотно в сравнении с глицином, так как формирующиеся три дополнительные водородные связи вытесняет молекулу воды из центра связывания [66].

Наибольшие концентрации D-серина в мозге крысы определены в переднем обонятельном ядре, коре мозга, гиппокампе, молекулярном слое коры мозжечка, обонятельном бугорке, полосатом теле, таламусе [168]. Содержание D-серина в мозге составляет 1/3 от содержания L-серина, и его концентрация максимальна среди всех D-аминокислот [73]. В отличие от L-аминокислот, D-серин не включается в белки. Данные микродиализа показали, что внеклеточная концентрация D-серина в стриатуме в два раза выше, чем глицина, а в коре мозга — сопоставима с концентрацией глицина [75].

A. Hashimoto et al. впервые показали, что D-серин широко представлен в переднем мозге крыс, как и NMDA-рецепто-

ры [73]. Региональная представленность D-серина в других отделах мозга также соотносится с распространением NMDA-рецепторов [169, 170]. Концентрация D-серина ниже в каудальной части мозга, включая мозжечок и ствол, что связано с активностью DAAO у взрослых животных в этих регионах [86, 170]. В отличие от D-серина, иммунореактивность глицина выше в каудальных отделах мозга [168].

Как предполагается, D-серин содержится в цитоплазме астроцитов и оттуда поступает в синаптическую щель [168, 169]. Для подтверждения роли D-серина как ко-агониста глутамата в работе NMDA-рецепторов на культуре клеток смоделировали отсутствие D-серина с помощью фермента DAAO, избирательно разрушающего D-аминокислоты. В таком эксперименте на 60% снизилась спонтанная активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране, в то время как ответ от AMPA-рецептов не изменился [136]. Более того, D-серин по сходному механизму способствовал продолжительной синаптической активации в нейронах гиппокампа — нейрофизиологическому аналогу процессов запоминания и обучения [96, 136, 195].

D-серин синтезируется из L-серина под действием серин-рацемазы [47, 192]. Предварительные исследования показали, что у линии трансгенных мышей с «нокаутированным» геном серин-рацемазы зафиксировано снижение концентрации D-серина в мозге на 80–90% [22, 121, 137, 203]. Также у этих мышей зафиксировано снижение передачи сигнала через NMDA-рецепторы, ухудшение длительного потенцирования синаптической активности в гиппокампе, животные этой линии были более устойчивыми к ишемии мозга после окклюзии средней мозговой артерии [121, 137]. В последнее время стали появляться данные, что D-серин и D-серин-рацемазы также встречаются в нейронах переднего мозга (при недостатке DAAO), в пирамидных нейронах [108, 201].

В ЦНС D-аспартат может потенцировать NMDA-рецепторы посредством стимуляции глутаматного сайта рецептора [45, 51], но сродство NMDA-рецептора к D-аспартату в 10 раз ниже, чем к L-глутамату [51], и локализация D-аспартата не коррелирует с распределением NMDA-рецепторов [169]. D-аспартат может, однако, усиливать активность NMDA-рецепторов после ферментного метилирования метилтрансферазой [45]. D-аспартат участвует в секреции ряда гормонов — тестостерона [42, 45, 138], окситоцина [185], мелатонина [179], соматотропного и лютеинизирующего гормонов [185] и др. D-аспартат в значительных количествах присутствует в тканях головного мозга, причем его концентрация увеличивается со скоростью до 0,14% в год [125, 156]. Наиболее высокая концентрация D-аспартата наблюдается в железах внутренней секреции [49, 65]. Содержание D-аспартата также увеличивается с возрастом в хрусталике, дентине, коленном хряще и белом веществе головного мозга [60, 84, 124].

Показана роль D-аминокислот в регуляции артериального давления. NG-нитроаргинин существует в клетке в виде L- и D-изомеров, причем изначально синтезируется NG-нитро-D-аргинин, из которого затем образуется L-форма. Оба соединения причастны к повышению артериального давления, однако реакция организма на D-изомер значительно медленнее и слабее, чем в случае L-формы [187]. Активность NG-нитро-D-аргинина связана с тем, что он является высокоэффективным ингибитором фермента NO-синтазы [186] — одного из ключевых

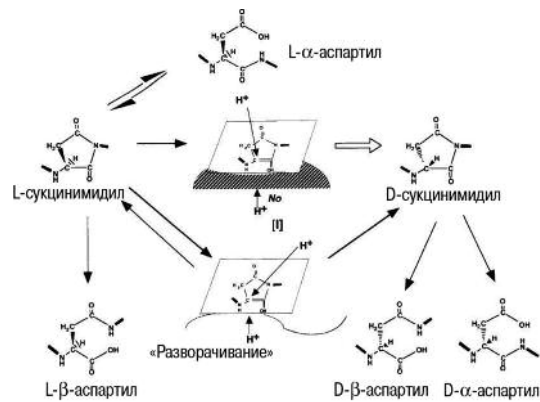


рис. 3: Неферментная рацемизация аспартата.

регуляторов различных процессов в клетке [8]. Пролонгированное действие NG-нитро-D-аргинина обусловлено достаточно медленным процессом его рацемизации в почках. Установлено, что одним из основных ферментов, катализирующих процесс рацемизации NG-нитро-D-аргинина, является почечная ДААО [198]. D-аргинин также играет роль в орнитинном цикле [163].

**D-аминокислоты при нормальном старении.** Количественное соотношение L/D энантиомеров изменяется в процессе развития и старения организма. При старении основную роль играет рацемизация L-аминокислот с переходом их в D-форму, причем в наибольшей степени подвержена рацемизации аспарагиновая кислота. Накопление D-аминокислот в белках приводит к изменению третичной и четвертичной структуры белка и, следовательно, снижению его функциональной активности [62, 64]. D-аспарат найден при катаракте в хрусталике, в головном мозге при БА и в стенке аорты при атеросклерозе у пожилых доноров [14, 64]. Наиболее часто D-аспарат входит в состав белков А и В-кристаллина [63] и  $\beta$ -амилоида [64]. Неферментативное формирование  $\beta$ -D-аспартата в белках показано на рис. 3 [64, 181].

Эксперименты, проведенные в 1970-х годах, четко показывают увеличение содержания D-аминокислот в белках тканей организмов человека и животных в процессе старения. Рацемизацию ускоряет действие ультрафиолетового излучения. В организме 60-летних людей около 8% всей аспарагиновой кислоты находится в D-форме. D-аспарат в фрагментах коллагена типа I найден в моче пожилых людей. Показана связь уровня D-серина и серин-рацемазы в гиппокампе стареющих мышей с показателями пролонгированной потенциации синаптической активности [96, 136]. В клетке концентрация D-пролина вместе с D-лейцином находится на 4-м месте после D-серина, D-аспартата и D-аланина [71, 153]. В клетках долгоживущих тканей (дентин, зубная эмаль, кристаллик и др.) наблюдается четкая корреляция между возрастом человека и концентрацией D-оксипролина и D-аспартата [15]. Активно обсуждаются данные о нейро-, гепато- и нефротоксичности D-пролина для крыс [171]. Изучение содержания D-пролина в различных тканях обычных и мутантных мышей (с отсутствием гена *daao*) показало, что у последних D-пролин в значительных количествах накапливается в почках, а его избыток выводится из организма естественным путем [71].

## D-аминокислоты при патологии головного и спинного мозга

**D-аминокислоты и боковой амиотрофической склероз (БАС).** БАС – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующиеся массивной гибелью мотонейронов, появлением специфических включений в мотонейронах и астроцитах, а также глиозом в передних рогах спинного мозга [30]. Приблизительно 90% случаев БАС являются спорадическими, но 10% имеют наследственную природу. Около 20% наследственных случаев имеют мутацию в гене, кодирующем фермент супероксиддисмутазу-1 (СОД1) [161]. Среди нескольких теорий патогенеза БАС теория глутаматной эксайтотоксичности представляется наиболее обоснованной [30, 183]. Она подтверждена наблюдениями, согласно которым в ликворе у 40% пациентов с БАС зафиксировано трехкратное повышение уровня глутамата в результате снижения его захвата астроцитами [162]. При семейных и спорадических формах БАС выявлены угнетение глутаматного транспорта [162], нарушение различных звеньев метаболизма данного медиатора [41] и повышенная чувствительность нейронов к глутамат-опосредованным эксайтотоксическим эффектам [89, 162].

У 70% больных спорадической формой БАС имеется глубокий дефицит астроцитарного глутаматного транспортера EAAT2 в моторной коре и спинальных мотонейронах, обусловленный нарушением процессинга мРНК и синтезом аномального белкового продукта, подвергающегося быстрой деградации с потерей активности [117]. Предполагается, что данный молекулярный дефект может быть результатом окислительного повреждения ДНК и белков, регулирующих транскрипцию гена *EAAT2* в периферических и центральных мотонейронах [117].

С позиций предотвращения эксайтотоксичности объясняется действие ингибитора глутамата рилузола – единственного препарата, показавший свою клиническую эффективность при БАС. Кроме того, снижение транспортеров глутамата зафиксировано на модели БАС у мышей с мутацией в гене *СОД1* [88]. Однако детали механизмы глутаматной эксайтотоксичности в мотонейронах остаются неизученными.

Известны три класса интотропных глутаматных рецепторов: рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), рецепторы  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолеропроеиноновой кислоты (AMPA) и каинатные рецепторы [183]. AMPA-рецепторы играют ключевую роль в БАС-ассоциированной глутаматной эксайтотоксичности, существенное значение имеют также NMDA-рецепторы [100]. D-серин – физиологически доминантный ко-агонист специфической части глутаматного рецептора (см. выше) [148, 176]. Серин-рацемаза экспрессируется большей частью в клетках глии [192] и участвует в ее активации [196, 197]. Принимая во внимание, что повреждение мотонейронов происходит при активации глии [26, 36, 157], было предположено, что D-серин при БАС генерируется активированной глией и может вносить вклад в развитие глутаматной эксайтотоксичности.

Исследование потенциальной роли D-серина при БАС проводилось на замороженном спинном мозге СОД1-трансгенных мышей на 9-й, 16-й и 21-й неделях. Определено, что концентрация D-серина в спинном мозге повышается по мере прогрессирования заболевания, начиная с досимптомной стадии [95]. D-серин накапливается вокруг вакуо-

лизированных мотонейронов в передних рогах уже в дебюте БАС, что доказывает взаимосвязь между накоплением D-серина и повреждением нейронов. Повышение уровня D-серина наблюдалось не только в сером, но и в белом веществе. D-серин был найден в активированной микроглии и астроцитах на всех стадиях БАС [95].

Уровень D-серина постоянно регулируется его деградацией. Как и другие D-аминокислоты, D-серин может селективно метаболизироваться ферментом DAAO, находящимся в астроцитах. Количество DAAO-позитивных клеток увеличивается при развитии заболевания, но при этом уровень экспрессии DAAO не различается у здоровых мышей и мышей с БАС [182]. Данные результаты дают возможность предположить, что повышение DAAO было недостаточным относительно повышения активности серин-рацемазы, а деградация D-серина ферментом DAAO не могла компенсировать его генерацию серин-рацемазой [95]. Предположено, что повышение концентрации D-серина у мышей с БАС связано именно с дисрегуляцией серин-рацемазы. Кроме того, повышение уровня данной аминокислоты при БАС может свидетельствовать о дисбалансе между продукцией аминокислот в активированной микроглии и выведением/деградацией в астроцитах.

Описаны два основных механизма, приводящих к повышению продукции D-серина глиальными клетками: 1) индукция провоспалительными факторами экспрессии серин-рацемазы в микроглии [196]; 2) стимуляция глутаматом AMPA-рецепторов, что вызывает повышение ферментной активности серин-рацемазы в микроглии.

Для определения вклада мутации СОД1 в регуляцию серин-рацемазы клетки были инфицированы аденовирусами, кодирующими нормальный тип СОД1 и мутацию G93A-СОД1 в микроглии. Установлено, что экспрессия G93A-СОД1, но не нормального типа СОД1, приводит к повышению экспрессии серин-рацемазы, причем данное повышение не ассоциировано с активацией каспазного пути в течение 72 час после инфицирования [95].

Изменения концентрации D-серина были найдены при иммуногистохимическом анализе аутопсийного материала спинного мозга больных БАС. У пациента с семейной формой БАС и в двух из трех случаев спорадического БАС в спинном мозге (как в нейронах, так и в клетках глии) определялись повышенные уровни D-серина. Это подтверждает, что глутаматная токсичность при БАС увеличивается под действием D-серина не только на модели мышей, но и у людей. Также иммуногистохимический анализ показал, что увеличение серинрацемазы-позитивных клеток имело место в двух из трех случаев спорадической формы БАС и не зафиксировано при семейной форме. Найдено увеличение DAAO-позитивных глиальных клеток при БАС в сравнении с контролем [95].

В 2010 г. была обследована семья с наследственной формой БАС, у которой определена новая мутация в гене DAAO. Мутация делала этот белок нефункциональным, что приводило к накоплению D-серина в мотонейронах и их дегенерации по описанным выше механизмам [204].

Таким образом, была сформулирована новая гипотеза гибели нейронов при БАС. Повышение активации серин-рацемазы, индуцированной активацией глии или мутацией СОД1, повышает концентрацию D-серина в активирован-

ной глие. Повышение D-серина в экстрацеллюлярном пространстве запускает каскад глутаматной эксайтотоксичности в мотонейронах через NMDA-рецепторы.

*D-аминокислоты и болезнь Альцгеймера.* БА – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором в клетках пораженного мозга появляется β-амилоид (βA) – ключевой молекулярный маркер патологического процесса. Ингибирование формирования βA является одним из перспективных терапевтических направлений. В этом аспекте были идентифицированы D-аминокислоты, составляющие основу βA. Как известно, D-аминокислоты менее подвержены протеазам и менее иммуногенны, чем L-энантимеры. Показано, что двенадцать D-пептидов входят в состав βA. А.Е. Rohet и соавт. предположили, что βA сгруппирован из рацемизированных аминокислот и аккумулирован в мозге [160]. Позднее было достоверно определено влияние D-аминокислот на полимеризацию βA и его токсичность: наличие D-аминокислот снижает размер βA-агрегатов, но повышает их количество [189].

При БА содержание D-аланина в сером веществе головного мозга примерно в 2,2 раза выше, чем у здоровых людей [42, 54]. В ликворе таких больных отмечено повышенное содержание свободных D-аспартата и D-серина и общего количества D-аминокислот [59]. Данный эффект объясняют совокупным действием двух факторов – снижением активности DAAO и повышением активности соответствующих рацемаз по сравнению с таковыми в организме здорового человека.

При БА выявлено повышение концентрации D-аспартата в ликворе по сравнению с нормой [58], но содержание свободного D-аспартата было достоверно ниже в регионах мозга с патологическими изменениями [44], а также в белом веществе пациентов с БА по сравнению со здоровым мозгом [55]. Общее содержание D-аминокислот в вентрикулярном пунктате в 1,48 раз выше, а в поясничном – в 1,43 раза выше у пациентов с БА по сравнению с контролем. Содержание D-аспартата в вентрикулярном ликворе в 2,74 раза выше, а в поясничном – в 1,5 раза выше у пациентов с БА в сравнении со здоровыми [56]. В многочисленных исследованиях показано, что βA способствует нейродегенерации через стимуляцию микроглии и выделение аминокислот, включая D-серин [59, 175].

*D-аминокислоты и шизофрения.* Уменьшение концентрации D-серина снижает функциональную активность NMDA-рецепторов, что может быть ассоциировано с развитием шизофрении [35, 37, 40, 67, 72, 82, 144]. В последнее время именно эта гипотеза принята за рабочую, так как в ее пользу свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные [122, 147, 172]. Выделены два гена, мутации в которых повышают риск развития шизофрении: 1) ген активатора DAAO на 13-й хромосоме, кодирующей белок G72 – работа этого гена способствует снижению концентрации D-серина и гипофункции NMDA-рецепторов; 2) второй ген, имеющий отношение к регуляции активности DAAO, также находится на 13-й хромосоме. В гиппокампе больных шизофренией экспрессия и активность фермента DAAO в два раза выше, чем в норме, поэтому у пациентов больше D-серина метаболизируется и не участвует в активации глутаматных рецепторов. Известен и полиморфный вариант гена серин-рацемазы, который менее активен, что приводит к уменьшению концентрации D-серина в мозге и гипофункции NMDA-рецепторов [11].



Применение антагонистов NMDA-рецепторов, таких как фенциклидин, вызывает шизофреноподобные симптомы здоровых волонтеров [67]. У мышей низкая экспрессия NR1-фрагмента NMDA-рецептора, отвечающего за связывание с глицином и D-серином, приводила к поведенческим нарушениям в виде снижения моторной активности, стереотипий, нарушения межвидового и межполового контакта [133].

У пациентов с шизофренией имеет место высокое значенные отношения L-серина к D-серину в крови и ликворе [25, 79, 80].

**D-аминокислоты и болезнь Паркинсона (БП).** Роль D-аминокислот в патогенез БП прицельно не изучалась. Считается, что важную роль в развитии данного заболевания, так же как при БА и БАС, играет глутаматная эксайтотоксичность [109]. Методом капиллярного электрофореза показаны отличия уровней D- и L-серина в среднем мозге у мышей с моделью паркинсонизма от нормы [116]. Согласно другим данным, при БП и БА концентрации D-серина в височной, теменной и префронтальных областях достоверно не изменялись [34, 112, 140]. Тем не менее у пациентов с БП антагонисты глициновых сайтов NMDA-рецепторов показали хорошую эффективность при моторных нарушениях [31].

**D-аминокислоты и эпилепсия.** D-серин усиливает активность антиконвульсантов [154] и повышает порог судорожной готовности [120]. Предполагается, что серин-опосредованная активация NMDA-рецепторов необходима для усиления тормозного воздействия на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, а нарушение данной активации может привести к растормаживанию нейронных сетей и склонности к эпилептическим пароксизмам [134, 141].

**D-аминокислоты и другие заболевания.** В белках опухолевых клеток содержатся существенные количества D-аминокислот, в частности, D-глутамата, D-валина, D-лейцина и D-лизина [54]. После перинатальной асфиксии D-аспартат интенсивно синтезируется в ЦНС, по-видимому, из его предшественника аланина [159]. Повышение уровня сывороточного D-серина, D-пролина и D-аспарагина и/или D-аспартата ассоциировано со старением и заболеванием почек [29, 138]. Найдена положительная корреляция между концентрацией D-аминокислот и маркеров почечных заболеваний. Уровень D-серина повышается в мозге животных с моделью инсульта одновременно со снижением глицина и L-глутамата [119].

Таким образом, многие D-аминокислоты изменяют свои концентрации при заболеваниях мозга. На сегодняшний момент главным патогенетическим механизмом, в реализации которого участвуют D-формы аминокислот, является глутаматная эксайтотоксичность. Гиперстимуляция NMDA-рецепторов зафиксирована при большом числе острых и хронических заболеваний нервной системы, включая инсульт, эпилепсию, полинейропатию, хроническую боль, БАС, БП, БА и хорею Гентингтона [46]. Все эти факты являются основанием для поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с изменением концентраций D-аминокислот.

Следует отдельно подчеркнуть, что D-аминокислоты имеют прямое отношение к такому универсальному механизму нейрогенерации, как конформационные изменения нейрональных белков [5, 6, 9, 24, 28]. Согласно имеющимся данным, встраивание D-аминокислот в L-полипептидную цепочку приводит к формированию нерегулярной пространственной организации молекулы, цепочка начинает надламываться и изменять свое направление, при

таблица 1: Основные D-аминокислоты в организме животных и человека.

D-аминокислоты	Животное	Локализация (источник)	Происхождение	Функция / ассоциированное заболевание	Источник
D-серин	Грызуны, человек	ЦНС, ликвор, сетчатка, β-амилоидные бляшки в веществе мозга, сыворотка крови, моча	Биосинтез, бактерии кишечника, пища	Модулятор NMDA-рецепторов / все заболевания, связанные с дисфункцией NMDA-рецепторов: БА, болезнь Паркинсона, шизофрения, БАС, эпилепсия, заболевания почек	[64, 164]
D-аспартат	Грызуны, человек	ЦНС (миелин, β-амилоид), ликвор, сетчатка, хрусталик (αβ-кристаллин), различные железы (семенники, надпочечники, шишковидная железа и др.), зубная эмаль, дентин, аорта (эластин), кость (остеокальцин)	Биосинтез, бактерии кишечника, пища	Участвует в процессах роста и развития и эндокринной регуляции / возможное участие в патогенезе заболеваний, ассоциированных с дисфункцией NMDA-рецепторов (БА, атеросклероз, катаракта, эластоз, заболевания почек) и механизмах старения	[64, 164]
D-глутамат	Крысы	Мозг, печень, почки	?	?	[102]
D-аланин	Крысы, человек, мыши с выбитым геном DAAO	Слизистые железы, ЦНС, сыворотка крови, слюна, моча	Бактерии кишечника	БА, старение, заболевания почек	[64, 164, 106, 146, 107, 57, 29, 42, 138]
D-лейцин	Крысы, мыши, мыши с выбитым геном DAAO	ЦНС (шишковидная железа, гиппокамп)	?	?	[70, 71]
D-пролин	Крысы, мыши, мыши с выбитым геном DAAO	ЦНС (шишковидная железа, гипофиз)	?	?	[70, 71]
	Человек	Сыворотка крови, слюна, моча	?	Заболевания почек	[64, 138, 164]
D-метионин	Человек	Сыворотка крови, слюна, моча	Пища	?	[106, 107]
D-аспарагин + D-аспартат	Человек	Сыворотка крови, слюна, моча	?	Заболевания почек	[55, 64, 164]
D-аргинин	Человек	?	?	Участвует в орнитиновом цикле	[64, 164]



этом изменяется и ориентация лигандов [2]. Все это неизбежно приведет к искажению и нестабильности третичной структуры белка. Таким образом, появление D-аминокислот может явиться самодостаточным фактором, приводящим к формированию аномальных белков и развитию конформационных болезней мозга.

В табл. 1 приведены основные D-аминокислоты, найденные в тканях и жидкостях человека и животных в норме, при старении и патологии ЦНС.

### **Клиническое применение D-аминокислот и ферментов, участвующих в их метаболизме**

Высококчувствительные методы определения D-аминокислот и их ферментов в биологических образцах могут быть использованы для ранней диагностики и мониторинга ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративной, иммунной и онкологической природы [29, 52, 53, 68, 91, 101, 112, 140, 142, 166, 167, 173, 178].

Весьма перспективны поиски соединений, увеличивающих концентрации D-серина в тканях мозга, которые тем самым обеспечивали бы лечение шизофрении путем стимуляции NMDA-рецепторов [17]. Другим разрабатываемым подходом является повышение эффективности функционирования NMDA-рецепторов за счет перорального или инъекционного введения D-серина дополнительно к антипсихотической терапии [81, 135, 180]. Для реализации первого подхода предложена методика высокоэффективного скрининга активности DAAO в клетках для автоматизированного поиска ингибиторов данного фермента: в результате было отобрано 1966 потенциальных ингибиторов для дальнейших исследований. В качестве лекарственного средства предложено использовать, в частности, 5-метилпиразол-3-карбоновую кислоту [27]. Результаты тестирования у крыс показали, что разовая инъекция ингибитора DAAO приводит к значительному увеличению содержания D-серина в полушарной коре и среднем мозге, причем непрерывное введение препарата в течение 4 нед не вызывало побочных эффектов. Назначение D-серина совместно с нейролептиками уменьшает выраженность позитивных, негативных и когнитивных симптомов при шизофрении [85, 93, 180]. В настоящее время проводятся клинические испытания препаратов на основе D-серина у пациентов с шизофренией.

При изучении NMDA-токсичности на клеточной модели БАС было показано, что добавление D-серина в культуру

спинальных мотонейронов усиливает NMDA-токсичность. При добавлении в культуру ингибитора серин-рацемазы — феназинметосульфата [104] установлено, что данное соединение по мере угнетения активности серин-рацемазы снижает проявления NMDA-токсичности у мышей с моделью БАС.

Полученные результаты позволили начать поиск специфических лекарственных препаратов на основе DAAO, направленных на связывание D-серина и предотвращение феномена глутаматной эксайтотоксичности. Был синтезирован фермент дезаминаза D-серина, который обладает высоким сродством и специфичностью к D-серину и эффективно разрушает его в культуре клеток [98]. На срезах гиппокампа определено, что снижение уровня эндогенного D-серина фактически нивелирует NMDA-зависимую нейротоксичность. Это показывает, что именно D-серин, а не глицин, является главным ко-агонистом NMDA-рецепторов при гибели нейронов в гиппокампе. Показано значение D-серина в модуляции активности NMDA-рецепторов и в других отделах мозга — супраоптическом ядре гипоталамуса [148], сетчатке, коре мозга [99].

Общеизвестно, что чрезмерная активация глутаматом NMDA-рецепторов и, соответственно, избыточный вход кальция в клетку играет важную роль не только при хронических (нейродегенеративных и др.), но и при острых заболеваниях нервной системы [33, 46]. Так, блокада NMDA-рецепторов имеет нейропротективный эффект на модели инсульта у животных, но не всегда полностью воспроизводится в клинических исследованиях [118, 150]. С этой позиции селективные ингибиторы серин-рацемазы рассматриваются как новая стратегия защиты от повреждения нейронов при нарушении мозгового кровообращения и гибели клеток при нейродегенеративных заболеваниях.

Разработка методов лечения, основанных на контроле уровня соответствующих D-аминокислот в клетках определенных тканей путем изменения активности DAAO, является сложной задачей, поскольку фермент DAAO одновременно участвует в регуляции совершенно разных процессов. Выходом из этой ситуации может быть использование тканеспецифичной генотерапии [15] и наноконструкций [190], видоизменяющих профиль субстратной специфичности. В этом случае при неизменном уровне биосинтеза фермента можно будет селективно влиять на уровень только одной определенной D-аминокислоты. Реализация такого подхода является задачей ближайшего будущего.

Список литературы см. на сайте журнала [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru)

## D-amino acids in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and in normal ageing

A.V. Chervyakov, M.N. Zaharova, N.B. Pestov

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;  
Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (Moscow)*

**Keywords:** D-amino acids, NMDA receptors, neurodegenerative diseases, aging.

Recent studies have shown that D-amino acids (DAA) are widely represented in tissues of higher organisms, including man. Specific functions of particular DAA in a healthy body are determined: for instance, D-serine plays an important role in neuroplasticity, memory and learning, while D-aspartate is involved in the development processes and endocrine functions. Pathogenicity of DAA is associated with over-activation of NMDA glutamate receptors, conformational changes of normal protein molecules upon incorporation in the polypeptide chain, and increase in concentration of reactive oxygen species during

oxidase metabolism of DAA. Assessment of the levels of DAA in biological fluids, as well as detection of enzyme activity and mutations of the respective genes may serve as diagnostic markers in a number of the diseases of the central nervous system (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, etc). Practical interest to the content and the functions of DAA is also related to perspectives of elaborating novel therapeutic strategies aimed at correcting the synthesis/degradation of DAA and modulation of activity of their receptors.

**Контактный адрес:** Червяков Александр Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. нейрореабилитации ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: tchervyakovav@gmail.com;

Захарова М.Н. – вед. науч. сотр. VI неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Пестов Н.Б. – старш. науч. сотр. группы кросс-сшивающих ферментов ИБХ РАН.

# Неврологический отдел Республиканского научно- практического центра неврологии и нейрохирургии МЗ РБ

С.А. Лихачев



Неврологический отдел РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ.

В верхнем ряду (слева направо): в.н.с., к.м.н. Плешко И.В., с.н.с., к.м.н. Осос Е.Л., н.с. Куликова С.Л., с.н.с. Ровбуць С.М., в.н.с., к.м.н. Веевник Е.В., н.с. Буняк А.Г., в.н.с., к.м.н. Марьенко И.П., в.н.с., к.м.н. Борисенко А.В., в.н.с., к.м.н. Аленикова О.А., в.н.с., к.м.н. Ващилин В.В., н.с. Луцкич А.В., в.н.с., к.м.н. Забродец Г.В.

В нижнем ряду (слева направо): в.н.с., к.м.н. Рушкевич Ю.Н., в.н.с., к.м.н. Астапенко А.В., проф., д.м.н. Недзьведзь Г.К., проф., д.м.н. Лихачев С.А., в.н.с., к.м.н. Забаровский В.К.

**Б**елорусский государственный институт физиотерапии (БГИФ) со штатом 52 сотрудника и неврологическим стационаром на 50 коек был создан 25 августа 1924 г. на базе клиники нервных болезней медицинского факультета Белорусского государственного университета и психоневрологического диспансера. Возглавил институт основоположник белорусской школы невропатологов и физиотерапевтов, член-корреспондент АН СССР, академик АН БССР М.Б. Кроль, который воспитал таких известных ученых, как Д.А. Марков, М.А. Хазанов, Г.С. Марголин, П.И. Бейлин, И.Л. Сосновик, И.Л. Инсаров.

В 1930 г. произошло объединение БГИФ с ортопедическими учреждениями г. Минска, в связи с чем институт был реорганизован в Государственный институт физиотерапии, ортопедии и неврологии (ГИФОН), директором которого был назначен акад. АН БССР, заслуженный деятель науки, проф. Д.А. Марков.

Среди фундаментальных работ начала деятельности института следует назвать монографию М.Б. Кроля «Невропатологические синдромы», которая выдержала два издания (1933, 1936) и переведена на ряд иностранных

языков. В 1933–1934 г. под редакцией М.Б. Кроля, М.С. Маргулиса и Н.И. Проппера (Гращенко) издан Учебник нервных болезней в 2-х томах. Ценным вкладом в клиническую неврологию тех лет была монография Д.А. Маркова «Клиническая хронаксиметрия» (1935). Большую научную значимость представляли работы по эпидемическому (М.Б. Кроль, М.А. Хазанов, Е.Л. Федорова) и клещевому (М.П. Чумаков, Д.А. Марков) энцефалитам, гистопатологии опухолей центральной нервной системы (Н.И. Мельников), изучению малой хорей, нейросифилиса, туляремии, гематоэнцефалического барьера (С.М. Афонский, И.Я. Прокопчук, П.Д. Чепик, К.Ф. Канарейкин, А.Н. Аккерман и др.).

Неврологический отдел создан и работает с момента открытия института (1924). Первыми направлениями деятельности были вопросы семиотики и диагностики заболеваний нервной системы, которые обобщены в монографиях М.Б. Кроля и Д.А. Маркова.

До Великой Отечественной войны институт со своими отделениями и вспомогательными службами являлся базой для трех кафедр Минского медицинского института (нervных болезней, физиотерапии и ортопедии). В годы войны



Новый комплекс зданий РНПЦ неврологии и нейрохирургии

институт был разрушен. В 1946 г. на базе 2-й клинической больницы восстановлен Государственный научно-исследовательский институт физиотерапии и неврологии. В 1946–1948 гг. его возглавлял акад. АН БССР Д.А. Марков, в 1948–1950 гг. – проф. И.А. Инсаров, в 1950–1962 гг. – с.н.с. Е.Ф. Калитовский. В 1959 г. Институт реорганизован в Белорусский научно-исследовательский институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. С 1962 по 1998 г. институтом руководил докт. мед. наук, профессор, академик АН БССР И.П. Антонов, с 1998 по 2005 г. – докт. мед. наук, профессор, академик АН БССР А.Ф. Смянович, с 2005 по 2010 г. – докт. мед. наук, профессор С.А. Лихачев, с 2010 г. – канд. мед. наук, доцент А.Л. Танин. В 2005 г. НИИ реорганизован в Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) неврологии и нейрохирургии МЗ РБ.

В послевоенный период в деятельности института значительное место занимали работы, посвященные диагностике и лечению больных с последствиями травматических повреждений центральной и периферической нервной системы. Был выполнен ряд работ, посвященных клинике, диагностике и лечению гриппозных поражений нервной системы, цистицеркоза головного мозга (И.П. Антонов), изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера при туберкулезном менингите (Т.П. Сизоненко).

С 1965 по 1975 г. сотрудники отдела активно занимались изучением различных аспектов демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Результаты исследований обобщены в четырех тематических сборниках, материалах и тезисах докладов симпозиумов и конференций, докторских (А.Л. Леонович, М.М. Корин) и кандидатских диссертациях (Е.Н. Спиридонова, Г.К. Недзьведь, Л.П. Полесская, М.И. Пашковская).

В период 1977–1991 гг. изучались различные вопросы союзной проблемы «Заболевания периферической нервной системы». Проведен анализ заболеваемости вертеброгенных поражений периферической нервной системы (ПНС) у рабочих крупных промышленных предприятий и тружеников сельского хозяйства, разработаны лечебно-профилактические мероприятия по снижению этой заболеваемости (И.П. Антонов, Г.К. Недзьведь, Е.Я. Красникова, С.А. Любищев, Э.В. Барабанова, А.И. Верес), разработана классификация заболеваний ПНС (И.П. Антонов), изучены клинический и генетический полиморфизм поясничного остеохондроза (Г.К. Недзьведь), гемодинамические и гормональные нарушения (Н.Ф. Филиппович, Е.Н. Пономарева, О.П. Вировлянская, Т.В. Гаврилина), роль высшей нервной деятельности (Н.В. Ампилова), обмен биологически актив-

ных веществ (Е.Н. Ивашина), состояние гематоэнцефалического барьера (Т.Ф. Гоман), особенности клинических проявлений вертеброгенных заболеваний ПНС у детей (Г.Г. Шанько, С.И. Окунева) в зависимости от соматотипа пациента (Л.С. Гончарова). Раскрыт патогенез рецидива болевого синдрома у лиц, оперированных по поводу грыжи поясничных межпозвоночных дисков (Л.А. Фурсова), исследованы клиника, диагностика и лечение дисфункциональных синдромов поясничного остеохондроза (Л.Н. Анацкая), разработана автоматизированная скрининг-система прогнозирования возникновения и рецидива неврологических проявлений поясничного остеохондроза (Я.А. Лупьян, П.Л. Школьников, Э.В. Барабанова).

Особое внимание уделялось поиску новых методов лечения и профилактики вертеброгенных заболеваний ПНС. Разработана технология дифференцированного патогенетического лечения и профилактики неврологических проявлений поясничного остеохондроза (Г.К. Недзьведь, И.И. Михневич, А.И. Верес) с применением тракционного лечения, перидуральных блокад, лазеротерапии (Г.К. Недзьведь, И.П. Антонов, С.Е. Ровдо), сконструированы совместно с КБ «Планар» тракционные устройства.

Основные исполнители по этой проблеме (И.П. Антонов, Г.К. Недзьведь, В.Я. Латышева, В.Б. Дривотинов, А.Ф. Смянович, С.Д. Беззубик) удостоены Государственной премии Республики Беларусь в области науки за 1994 г.

Изучались также клиника, диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма (А.В. Астапенко).

Руководили отделом и его подразделениями в разные годы академик И.П. Антонов, профессора В.Б. Шалькевич, Г.К. Недзьведь, С.А. Лихачев, к.м.н. Е.Н. Пономарева, к.м.н. А.В. Астапенко. С 2010 г. по настоящее время отделом руководит профессор, д.м.н. С.А. Лихачев. В отделе работают 22 сотрудника, из них 2 доктора медицинских наук и 16 кандидатов медицинских наук.

Силами сотрудников неврологического отдела осуществляется большая научно-практическая работа. Существуют функциональные группы, обеспечивающие деятельность следующих центров:

**1. Республиканский миастенический центр** (д.м.н., проф. С.А. Лихачев; к.м.н., науч.сотр. С.Л. Куликова; к.м.н., ст.н.с. Е.Л. Осос, Т.Г. Гвищ, О.В. Меркуль).

Основными функциями Центра являются:

- создание регистра больных миастенией в Республике Беларусь;
- проведение эпидемиологических исследований по распространенности, заболеваемости и инвалидности больных миастенией в Республике Беларусь;
- оказание специализированной лечебной и консультативной помощи больным миастенией;
- анализ деятельности неврологической службы по лечению больных миастенией;
- осуществление контроля диспансерного наблюдения этой категории больных в регионах Республики и в г. Минске;
- разработка критериев контроля качества лечения и диагностики по вопросам миастении;



- исследование распространенности разных клинических синдромов расстройства дыхания во сне в популяции больных с нервно-мышечной патологией и выявление корреляций дыхательных нарушений во сне с клиническими характеристиками заболеваний (форма, класс тяжести, возраст начала, продолжительность, темп прогрессирования);
- поиск новых возможностей повышения качества жизни пациентов, разработка показаний для начала вспомогательной вентиляции и др.

В настоящее время в центре наблюдаются 1110 пациентов с миастенией, из них 180 – с миастенией, ассоциированной с сопутствующей аутоиммунной патологией.

**2. Республиканский центр лечения пациентов с мышечной дистонией** (д.м.н., проф. С.А. Лихачев; к.м.н. Т.Н. Чернуха; к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич; к.м.н., в.н.с. Е.В. Веевник).

В течение 15 лет в РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводятся научные исследования по изучению мышечных дистоний. Предложена методика спекло-птического исследования при блефароспазме, изучено влияние вертеброгенного фактора на течение спастической кривошеи, внедрены методики диагностики спастической дисфонии, оромандибулярной дистонии с осуществлением введений ботулотоксина с помощью портативного электромиографа, разработана методика лечения писчего спазма инъекциями ботулотоксина с выполнением УЗИ-исследования, в том числе во время выполнения письменного задания. В рамках работы по данному направлению защищено три кандидатских диссертации.

В результате работы были сделаны масштабные практические внедрения. Организована система лечения и реабилитации пациентов мышечными дистониями в Республике Беларусь. Подготовлено 14 специалистов по введению ботулотоксина, организован центр по лечению мышечных дистоний в РНПЦ неврологии и нейрохирургии и 7 кабинетов по лечению мышечных дистоний препаратами ботулотоксина в каждой из областей республики и в Минске. В республике проведено более 3500 введений ботулотоксина типа А; учитываются эффективность лечения, нежелательные реакции. На учете состоит 929 пациентов.

После появления в Республике Беларусь инновационных технологий по стереотаксической деструкции и имплантации электродов для глубокой стимуляции мозга на основании данных имеющегося реестра были отобраны наиболее тяжелые пациенты с генерализованными формами мышечной дистонии для проведения данных операций. Выполнено 11 операций по имплантации электродов для глубокой стимуляции мозга, имеется значительная положительная динамика у всех пациентов.

Ежегодно проводятся семинары, посвященные проблеме диагностики и лечения мышечных дистоний с проведением лекций и практических занятий в виде мастер-классов с демонстрацией введения ботулотоксина типа А в наиболее сложных случаях.

**3. Республиканский центр пароксизмальных состояний** (д.м.н., проф. С.А. Лихачев; к.м.н., в.н.с. Е.В. Веевник; научные сотрудники В.Д. Рыбакова, О.Л. Змачинская, Н.А. Горбачева, Т.В. Свинковская).

Основными задачами центра являются:

- организация и оказание медицинской помощи пациентам с пароксизмальными состояниями в сложных случаях с использованием современных медицинских технологий;
- создание поддерживаемой республиканской базы данных о пациентах с пароксизмальными расстройствами в Республике Беларусь;
- осуществление организационно-методического руководства профильной службой республики (областными центрами пароксизмальных состояний);
- участие в научной работе по актуальным проблемам организации и совершенствования медицинской помощи пациентам с пароксизмальными состояниями.

В результате проведенных в центре научных исследований установлено следующее:

- в отличие от нейрогенных обмороков эпилепсии свойственно усиление синхронизации активности нейронов головного мозга и нарушение нейрофизиологических характеристик когнитивных процессов;
- МРТ-исследование с выполнением стандартных и специализированных последовательностей визуализации медиобазальных отделов височных долей и морфометрической оценкой гиппокампа позволяет выявить структурные изменения головного мозга у пациентов с эпилепсией и снизить риск диагностических ошибок у пациентов с нейрогенными обмороками;
- оценка реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожных покровов в условиях гиперкапнии у пациентов с эпилепсией и нейрогенными обмороками выявляет различия показателей объемной скорости кровотока по результатам высокочастотной ультразвуковой доплерографии и средней частоты спектра по данным спекл-оптического исследования;
- для эпилепсии, в отличие от нейрогенных обмороков, характерно повышение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови в межприступном периоде;
- на основе нового комплекса клинико-инструментальных исследований разработан алгоритм дифференциальной диагностики эпилепсии и нейрогенных обмороков в межприступном периоде.

**4. Лаборатория изучения вестибулярной дисфункции и нарушения равновесия**

Руководителем лаборатории является заведующий неврологическим отделом, профессор, доктор медицинских наук С.А. Лихачев.

Основными научными направлениями в работе лаборатории являются исследования патогенетических механизмов развития вестибулоокулярных рефлексов, вестибулосенсорных, вестибуловегетативных и вестибуломоторных реакций при демиелинизирующих и дегенеративных заболеваниях нервной системы, хронических формах недостаточности мозгового кровообращения, исследование патогенетических механизмов латентной вестибулярной дисфункции и разномодальных сенсорных нарушений у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями ЦНС, организация в республике системы диагностики и оказания помощи пациентам с головокружением и нарушением равновесия.

Изучены различные типы окуломоторных нарушений при экстрапирамидной патологии с учетом тяжести заболевания, ведущего клинического синдрома, особенностей течения заболевания, возраста и т.д.

Разрабатывается новое научное направление по изучению нарушений в системе «глаз-веко» при экстрапирамидных и других заболеваниях нервной системы, проводится систематизация полученных результатов с дальнейшей классификацией выявляемых нарушений. Проводятся исследования сенсорных (вестибулярных, слуховых, зрительных и соматосенсорных) нарушений у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, устанавливается корреляция между сенсорными, вегетативными и психическими нарушениями.

Сотрудники лаборатории имеют научные контакты с Российской академией медицинских наук, Европейской Федерацией Неврологических Обществ, Европейским Невроотологическим Обществом, Киевской медицинской академией последипломного образования им. П.Л. Шупика, регулярно проходят устные выступлениями специалистов центра на конференциях международного уровня, была организована совместная конференция с участием представителей России, Украины и Голландии. Результаты работы лаборатории успешно внедрены в здравоохранение республики и практику работы медицинской службы Вооруженных Сил.

В результате научной работы по изучению вестибулярной дисфункции и нарушений равновесия опубликовано 242 статьи (из них 51 за рубежом), 285 тезисов (из них 78 за рубежом), имеется 28 патентов на изобретения, 16 рационализаторских предложений, 16 инструкций на метод. Под научным руководством проф., д.м.н. С.А. Лихачева по данному направлению защищено 9 кандидатских диссертаций, ведется работа над 2 кандидатскими и 2 докторскими диссертациями.

Научно-техническая база школы изучения вестибулярной дисфункции и нарушения равновесия:

1. Стабилоанализатор «Стабилан» с биологической обратной связью.
2. Электронистагмограф «Статокин», Россия.
3. Аппаратно-программный комплекс «Interacustics» (Дания) с модулями видеонистагмографии модулями регистрации вызванных вестибулярных миогенных потенциалов, акустических стволовых вызванных потенциалов, отоакустической эмиссии.
4. Тепловизионная камера «НЕС».
5. Компьютерная вертигометрия.
6. Интерактивный комплекс для видеоанализа движений.

Проводится исследование функции шагового движения при координаторных нарушениях у пациентов с атаксией различной этиологии по данным видеоанализа (в.н.с., к.м.н. В.В. Ващилин, И.С. Гурский).

Подготовлено 9 специалистов-отоневрологов: 3 научных сотрудника в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 4 специалиста из Минска и областных центров, 2 специалиста из России.

Работают также следующие научно-исследовательские группы:

### *Группа клинической ангионеврологии*

Группой клинической ангионеврологии проводятся научные исследования по проблеме диагностики, лечения и профилактики острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Сотрудники группы осуществляют консультативную помощь в инсультных отделениях больницы скорой медицинской помощи Минска, проводят организационно-методическую работу при создании протоколов диагностики, лечения и профилактики cerebrovascularных заболеваний, разработке и внедрению инструкций по применению новых методов диагностики и лечения. Среди них:

- способ диагностики и лечения инфаркта мозга с учетом выраженности системного воспаления, инсульт-индуцированной иммунодепрессии, предшествующих и сопутствующих инфекций с применением статинов, иммуномодулятора и антибиотиков;
- способ диагностики хронической эндотелиальной дисфункции и фармакологической индукции церебрального постинсультного ангиогенеза с применением статина и эритропоэтина в остром периоде лакунарных инфарктов мозга при церебральной микроангиопатии на фоне хронической ишемии мозга;
- способ ранней диагностики умеренных когнитивных расстройств сосудистого генеза, основанный на раннем выявлении нейропсихологических, неврологических, нейро- и ангиовизуализационных, нарушения функции поддержания вертикальной позы при статической и динамической стабильности;
- способ дифференцированного лечения и профилактики сосудистой деменции с учетом характера, тяжести когнитивных и других неврологических нарушений, включающий программу коррекции ранних нарушений когнитивных функций и поддержания вертикальной позы с применением стабиллоплатформ (проф., д.м.н. С.А. Лихачев, в.н.с., к.м.н. Э.К. Сидорович, в.н.с., к.м.н. Л.Н. Анацкая).

### *Группа изучения нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей*

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей является одним из важных признаков патологии нервной системы, определяющим степень нарушения жизнедеятельности и качества жизни пациентов с заболеваниями спинного мозга. На базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии на основе ретроспективного анализа изучена распространенность симптомов дисфункции нижних мочевых путей при заболеваниях спинного мозга травматического и нетравматического генеза, определен среднегодовой уровень нарушений функции мочеиспускания вследствие вовлечения спинного мозга в патологический процесс (6,1 на 100 000 взрослого населения Беларуси).

Совместно с кафедрой урологии Белорусского государственного медицинского университета впервые в Беларуси было внедрено применение ботулотоксина типа А при нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря при патологии спинного мозга. Отмечена его эффективность с целью предотвращения клинически значимых произвольных сокращений детрузора и недержания мочи до 6–12 мес, была разработана методика отбора и динамического наблюдения пациентов после внутривезикулярных инъекций. Результаты работы внедрены в учебный процесс на

кафедре нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

В настоящее время работа проводится в направлении изучения эффективности и внедрения в лечебный процесс сакральной нейромодуляции при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (С.А. Лихачев, А.В. Строчкин, Г.В. Забродец, А.А. Рагузин).

С 2007 года проводятся ультразвуковые исследования нервных стволов и изучение эффективности данного метода в диагностике патологии периферической нервной системы. За прошедший период проведено более 1000 ультразвуковых исследований нервной системы у здоровых добровольцев и пациентов с различной патологией, в том числе с полиневропатиями, компрессионно-ишемическими невропатиями, травматическими повреждениями нервных стволов, опухольными поражениями, наследственными заболеваниями. Разработана универсальная методика исследования, включающая этапы идентификации нерва и интерпретации его эхографического изображения, что позволяет определить тип поражения нервного ствола.

#### *Группа изучения болезни Паркинсона*

Осуществляется работа по скрининговому выявлению болезни Паркинсона с помощью анкетного опроса. Сформулированные в анкете вопросы помогают пациентам обратить внимание на имеющийся у них двигательный дефицит и более точно характеризовать их физическое состояние. Проведенное изучение валидности данного метода показало значительную чувствительность и специфичность.

Проводится исследование метода спекл-оптического способа оценки биомеханических свойств мышц для диагностики нарушения мышечного тонуса при болезни Паркинсона, показана информативность данного метода в объективизации мышечной ригидности и оценке эффективности влияния лечения на выраженность тонуса.

Исследуются дыхательные нарушения при болезни Паркинсона, было выявлено нарастание нарушений вентилиционной функции легких и изменение паттерна дыхательных нарушений на фоне прогрессирования заболевания, показано уменьшение выраженности нарушений дыхания на фоне приема препаратов леводопы.

Продолжается изучение возможностей метода анализа движений, основанного на принципе видеозахвата. Была показана эффективность диагностики различных типов тремора и контроля медикаментозного лечения с использованием метода видеорегистрации параметров движения. Выполненное обследование групп пациентов с многообразной двигательной патологией (мозжечковая атаксия и другие варианты координаторных нарушений, болезнь Паркинсона, различные варианты гиперкинетических синдромов, вертеброгенная патология) продемонстрировало высокую информативность данной технологии как для диагностики имеющихся нарушений, так и в качестве метода изучения патогенетических процессов.

Проводится отбор пациентов для оперативного вмешательства с целью коррекции инвалидизирующих проявлений болезни Паркинсона, выбор типа метода нейрохирур-

гической операции и ядер-мишеней (стереотаксическая деструкция или стимуляция определенных глубинных структур головного мозга) с учетом имеющихся показаний и противопоказаний. Проводится нейропрограммирование и динамическое наблюдение пациентов, подбор оптимальной медикаментозной терапии и коррекция программ стимуляции.

Оперативные вмешательства у пациентов с болезнью Паркинсона в РБ выполняются с 2008 г. Методом таламотомии и паллидотомии выполнены 34 операции, методом хронической стимуляции глубинных структур головного мозга – 11.

При обследовании пациентов и определения тактики лечения используются следующие методы обследования: МРТ головного мозга, стабилметрия, психологическое тестирование и тестирование с помощью ряда специальных валидированных шкал (проф., д.м.н. С.А. Лихачев, в.н.с., к.м.н. В.В. Вашилин, М.Н. Ган, ст.н.с. В.В. Алексеев, И.С. Гурский).

#### *Группа изучения эпидемиологии цереброваскулярных заболеваний*

РНПЦ неврологии и нейрохирургии участвует в проекте Международной Ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук (МАНН) «Многоцентровое популяционное исследование факторов риска, клиники и прогностической значимости начальных проявлений цереброваскулярных заболеваний с целью разработки системы профилактики нарушений мозгового кровообращения для лечебных учреждений первичного звена здравоохранения». В рамках проекта был проведен скрининг популяции, осуществляется проспективное наблюдение за когортой лиц, а также дополнительное инструментальное исследование (вестибулометрия, термография) в рамках спутниковой программы (проф., д.м.н. С.А. Лихачев, науч. сотр. А.В. Лушик).

#### *Группа изучения неврологических проявлений гестозов*

Разработан метод комплексной диагностики, включающий неврологический осмотр, нейрофизиологические методы диагностики, электронистагмографию, который позволяет выявлять патологические изменения в ЦНС у беременных и родильниц с гестозом на ранних стадиях. Показано, что для беременности, осложненной гестозом, характерно вовлечение в патологический процесс вестибулярных структур ЦНС, что позволило обосновать дополнительные диагностические критерии (доц., к.м.н. А.В. Астапенко, с.н.с., к.м.н. Е.Л. Осос).

#### *Группа изучения рассеянного склероза*

Ведется разработка и внедрение в медицинскую практику дифференцированного подхода к назначению иммуносупрессивных и иммуномодулирующих средств пациентам с рассеянным склерозом (РС). В основе метода – лабораторный тест определения лекарственной чувствительности лимфоцитов и их субпопуляций. Эффективность иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии зависит от обоснованного выбора конкретного препарата в зависимости от состояния иммунной системы пациента, что приводит к изменению течения заболевания, уменьшению количества обострений и улучшению качества жизни пациентов.



Проводилось изучение пациентов с рассеянным склерозом, ассоциированным с вирусами герпеса человека. Данная работа выполнялась совместно с РНПЦ эпидемиологии и микробиологии с 2009 по 2013 гг. Целью исследований явилось определение титров вирусов герпеса у пациентов с рассеянным склерозом методом ИФА и ПЦР, а также их сопоставление с тяжестью и течением заболевания. По результатам работы внедрены дополнительные схемы диагностики и новые подходы в лечении рассеянного склероза (проф., д.м.н. С.А. Лихачев, ст.н.с. С.М. Ровбузь, ст.н.с. А.Г. Буняк).

#### *Группа изучения синдрома мышечной слабости*

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводят научные исследования, направленные на организацию системы помощи пациентам с болезнью двигательного нейрона, разработку дифференциально-диагностических технологий при синдроме мышечной слабости (СМС), разработку методов лечения с применением терапии стволовыми клетками при нейродегенеративных заболеваниях, разработку лечебно-реабилитационных мероприятий при постинсультной спастичности. В ходе уже проведенных исследований разработан протокол УЗИ-обследования пациентов с СМС, позволяющий определить нейрональную заинтересованность вдоль всего длинника цереброспинальной оси посредством выявления фасцикуляций и оценки динамики прогрессирования патологического процесса. Показана высокая чувствительность и специфичность УЗИ мышц при болезни двигательного нейрона. Определены основные УЗИ-паттерны для разных уровней поражения (мышечного, синаптического, переднеронового, невралного) у пациентов с СМС (д.м.н., проф. С.А. Лихачев, к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич, в.н.с., к.м.н. Г.В. Заброец).

Разработана технология дифференциальной диагностики ранних моторных нарушений при нервно-мышечной патологии и болезни двигательного нейрона, включающая сочетание ультразвукового, нейрофизиологического, спекл-оптического, патоморфологического методов, исследование продуктов перекисного окисления липидов, нейроспецифических маркеров. Предложенная технология позволяет повысить уровень диагностики, ускорить проведение дифференциально-диагностического процесса пациентов с СМС, повысить качество оказываемой медицинской помощи (д.м.н., проф. С.А. Лихачев, к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич, в.н.с., к.м.н. Г.В. Заброец, к.м.н. И.Д. Пашковская, к.м.н. Л.А. Василевская, к.м.н. Т.В. Жукова).

В рамках программы Союзного государства «Стволовые клетки» ведется разработка подходов к лечению пациентов с боковым амиотрофическим склерозом с использованием клеточной терапии, разработаны стандартизованные требования к клеточной культуре для клинического применения, отработана технология получения и наращивания *in vitro* мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (д.м.н., проф. С.А. Лихачев, к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич, в.н.с., к.м.н. Г.В. Заброец).

По всем разработанным методам диагностики и лечения утверждены инструкции по применению с целью внедрения полученных результатов в практическое здравоохранение и в учебный процесс на профильных кафедрах высших медицинских учреждений и в последипломном образовании врачей.

Нами планируется разработка научно обоснованной системы этапной медицинской помощи и динамического мониторинга с определением сроков проведения, показаний и противопоказаний, объема оказываемой медицинской помощи для пациентов с болезнью двигательного нейрона и другими заболеваниями нервной системы с прогрессирующей мышечной слабостью (прогрессирующие миодистрофии и спинальные амиотрофии).

Проводится разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий при разных видах спастичности с применением ботулинической терапии и транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга (д.м.н., проф. С.А. Лихачев, к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич, в.н.с., к.м.н. Г.В. Заброец).

Начата работа по подбору и ведению пациентов при органических поражениях центральной нервной системы со спастичностью, которым имплантирована баклофеновая помпа (д.м.н., проф. С.А. Лихачев, к.м.н., доц. Ю.Н. Рушкевич, н.с., к.м.н. С.Л. Куликова).

#### *Группа изучения наследственных заболеваний нервной системы*

Проводится изучение эпидемиологии, особенностей клинического полиморфизма и течения, методов молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней нервной системы в популяции жителей Беларуси. Ведется работа по созданию базы данных пациентов с наследственными заболеваниями нервной системы в республике. Собрана информация о 1500 пациентах, из них с хореей Гентингтона – 72 чел., болезнью Вильсона-Коновалова – 121, наследственными атаксиями – 185, наследственными невропатиями – 220. Осуществляется обследование и наблюдение пациентов из группы риска, доклиническая диагностика и назначение превентивного лечения (в.н.с., к.м.н. И.В. Плешко).

#### *Группа мануальной терапии*

В 2011–2013 гг. под научным руководством В.К. Забаровского выполнялись две научно-исследовательские работы. НИР «Разработка и внедрение технологий диагностики, лечения и профилактики вертеброгенных цервикоторакальных болевых синдромов методами мануальной терапии» проводилась в рамках Государственной программы «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация». В результате работы выделены факторы риска и определены ведущие клинические паттерны в зависимости от функциональных двигательных нарушений. Предложены алгоритмы лечебно-профилактических мероприятий с использованием мануальной терапии, направленные на восстановление оптимальных анатомо-функциональных взаимоотношений двигательных единиц позвоночника путем использования мобилизационных, манипуляционных и нейромышечных техник мануальной терапии.

В 2010–2013 гг. изучались патофизиологические механизмы развития дисциркуляции в вертебрально-базиллярном бассейне, оценивалась эффективность медикаментозного лечения, мануальной терапии и гравитационной тренировки у пациентов с синдромом позвоночной артерии (СПА). По результатам исследований была разработана клинко-анатомическая классификация подтипов СПА, позволяющая учитывать различные патогенетические механизмы



развития дисциркуляции в вертебрально-базилярной системе при назначении дифференцированного лечения у пациентов с СПА. Был разработан «Алгоритм дифференцированного лечения СПА» в зависимости от патогенетического механизма развития дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне. В основе указанного алгоритма лежит комбинированное дифференцированное использование медикаментозного лечения, мануальной терапии и гравитационной тренировки. Были разработаны показания и противопоказания к проведению мануальной терапии у пациентов с СПА (в.н.с., к.м.н. В.К. Забаровский, в.н.с., к.м.н. А.В. Борисенко).

Сотрудниками неврологического отдела проводится большая работа по обучению студентов медицинского университета и врачей-курсантов Белорусской медицинской академии последипломного образования. На базе РНПЦ проводятся занятия по анатомо-физиологическим особенностям и синдромам поражения пирамидной, экстрапира-

мидной систем, мозжечка и др. Темы практических занятий охватывают широкий спектр современной неврологии: воспалительные, аутоиммунные, нейродегенеративные заболевания, двигательные расстройства, болезни двигательного нейрона, патологию периферической нервной системы, нервно-мышечные болезни. Курсанты знакомятся с современными методами исследования: вестибулометрией, постурографией, электронейромиографией, вызванными потенциалами, транскраниальной магнитной стимуляцией, видеоэлектроэнцефалографией, полисомнографией, возможностями ультразвукового исследования, нейровизуализационными методами. На еженедельных клинических конференциях разбираются интересные клинические наблюдения, проводятся теоретические доклады по современным методам диагностики и лечения заболеваний нервной системы (доц., к.м.н. А.В. Астапенко, доц., к.м.н. Ю.Н. Рушкевич, в.н.с., к.м.н. Э.К. Сидорович, в.н.с., к.м.н. И.П. Марьенко, в.н.с., к.м.н. И.В. Плешко, в.н.с., к.м.н. О.А. Аленикова).

**Контактный адрес:** Лихачев Сергей Алексеевич – докт. мед. наук, проф., зав. неврологическим отд. РНПЦ неврологии и нейрохирургии, главный невролог РБ. 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24. Тел.: +375-17-267-16-95. E-mail: info@neuro.by.

# День глотания и питания в Научном центре неврологии РАМН

Н.А. Супонева, Н.В. Белова, Е.О. Суханова

**К**аждый год по всему миру у людей всех возрастов диагностируется дисфагия – расстройство акта глотания, нарушение прохождения пищевого комка по пищеводу в желудок. Этот синдром широко распространен во всем мире. По данным Бюро информации по проблемам народонаселения США (Population Reference Bureau, USA), 99 млн чел. из развитых стран испытывают затруднения при глотании обычной пищи и напитков. Несмотря на то, что дисфагия может возникать на протяжении всей жизни, чаще всего ей подвержены новорожденные и пожилые [6]. Орофарингеальная дисфагия – частый симптом различных заболеваний, возникающий у более чем 30% больных инсультом [8], в том числе в молодом возрасте [1], у 60–80% пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [5], у 10–30% взрослого населения старше 65 лет [4] и более чем у 51% пожилых пациентов, находящихся на лечении в различных лечебно-профилактических учреждениях [7]. Нарушения глотания крайне негативно влияют на качество жизни пациента, и приводят к тяжелым осложнениям со стороны дыхательной системы (бронхопневмония), становятся причиной обезвоживания, нарушений энергетического обмена, кахексии и углубления инвалидизации.

В связи с вышесказанным, Научным центром неврологии РАМН было принято решение о проведении **объединенного Дня глотания и питания**. Мероприятие прошло впервые в России 21 ноября 2013 г. под эгидой Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук (МАНН) в соответствии с концепцией Международного дня питания.

Целью акции стало привлечение внимания к проблемам глотания и недостаточности питания, повышение осведомленности и информированности врачей, пациентов и их близких о данной проблеме, а также улучшение реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы.

День глотания и питания включал в себя курс лекций для врачей, пациентов и их родственников, скрининг пациентов центра по специальным опросникам, распространение просветительских листовок, рецептов легко глотаемых блюд, дегустацию дополнительного питания.

В программе курса лекций прозвучал доклад Т.В. Булыгиной, медицинского директора ООО «Нутриция Эдванс», по проблемам нарушения питания у больных различного профиля, в том числе у пациентов с неврологическими заболеваниями. Этические вопросы и особенности общения с пациентами осветила А.А. Сонькина, врач паллиативной помощи, лектор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Вышеуказанные доклады заострили внимание специалистов на необходимости совершенствования навыков общения с больными, более тщательного выбора модели взаимоотношений врач-пациент,



На открытии мероприятия присутствовали руководители отделений, постоянные сотрудники, аспиранты и ординаторы Научного центра неврологии РАМН.



Справа налево: И.А. Авдюнина, к.м.н., ст. науч. сотр. отделения реабилитации и физиотерапии НЦН РАМН; Т.В. Булыгина, медицинский директор ООО «Нутриция Эдванс»; А.В. Червяков, к.м.н., сотрудник отделения реабилитации и физиотерапии НЦН РАМН.



А.А. Сонькина, врач паллиативной помощи, лектор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова: доклад «Этические вопросы и особенности общения с пациентами».

более внимательного отношения к проблемам питания у всех пациентов независимо от заболевания и его тяжести. Во второй части лекционного курса ст. науч. сотр. отделения реабилитации и физиотерапии НЦН РАМН, к.м.н. И.А. Авдюнина провела мастер-класс «Обеспечение больного организма питательными веществами и жидкостью. Что делать, если вам трудно глотать?», который вызвал множество вопросов и неподдельный интерес со стороны врачей и присутствовавших в аудитории пациентов. Были даны практические рекомендации, советы по выбору дополнительного питания, затронут ряд этических вопросов, связанных с кормлением через назогастральный зонд, установкой гастростомы.

В рамках мероприятия для выявления нарушений глотания и питания у пациентов был проведен скрининг, который



Анкетирование пациентов.



Представленные доклады вызвали множество вопросов у аудитории, что подчеркивает актуальность затронутой проблемы.

включал в себя отдельные анкеты по питанию и глотанию для пациентов, а также сводную таблицу кратких данных о респондентах (возраст, антропометрические данные, основные и сопутствующие заболевания) для врачей. В скрининге были задействованы аспиранты и ординаторы Центра. В день анкетирования в стационаре находились 205 пациентов, включая вновь поступивших, были опрошены 146 (72,3%) больных. Интересно отметить, что 59 (28,7%) отказались от участия, а 38 (26%) респондентам потребовалась помощь при заполнении опросников. Для анкетирования использовались опросники международного образца.

Многие пациенты с удовольствием участвовали в мероприятии и достаточно свободно рассказывали о своих проблемах, связанных с глотанием или питанием. Тем не менее некоторые отмечали, что до этого дня никогда не контролировали свой вес, не придавали значение тому, что поперхиваются во время приема пищи или изменили пищевые привычки из-за проблем с глотанием.

По предварительным данным проблемы с глотанием различной степени тяжести отметили около 40% опрошенных. Основными жалобами при этом были кашель во время еды, необходимость дополнительного усилия при глотании пищи и таблетированных препаратов, потеря веса и нарушение социальной адаптации. Пониженная масса и дефицит массы тела (по индексу массы тела) выявлены всего у 2% пациентов, в то время как повышение массы тела и ожирение различной степени отмечались более чем у половины больных. Всего 45% пациентов съедали за обедом/ужином полную порцию, остальные по разным причинам (отсутствие аппетита, слишком большой объем порции, усталость и т.д.) съедали меньший объем, либо ничего. При этом непреднамеренно за последние 3 мес похудели 20% опрошенных, из них 10% потеряли в весе пять и более кг.

По итогам исследования очевидно, что нарушения глотания и питания являются весьма значимой проблемой в неврологической клинике и требуют к себе внимания не только медицинских работников, но и, что особенно важно, самих пациентов и их близких. Нарушения питания должны тщательно корректироваться путем подбора оптимального способа и режима питания, необходимых продуктов, дополнительной нутритивной поддержки [2]. Не стоит забывать, что избыточный вес и ожирение тоже могут быть ассоциированы с дефицитом нутриентов, что требует дополнительной диагностики и коррекции. Учитывая, что многие пациенты неврологического профиля страдают метаболическим синдромом (МС) и имеют худший прогноз восстановления, чем пациенты без МС [3], важно подчеркнуть, что коррекция состояния у них должна проводиться совместно с эндокринологом.

День глотания и питания помог углубить знания исследователей в данной области, улучшить качество системы скрининга. Сотрудники Центра планируют продолжить работу в данном направлении, расширить рамки акции, чтобы улучшить качество диагностики и реабилитации неврологических больных с дисфагией и нарушениями питания, и призывают к участию в данном мероприятии все заинтересованные учреждения.

## Список литературы

1. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2008; 1: 22–27.
2. Сергеев Д.В., Гнедовская Е.В. II Национальный конгресс «Неотложные состояния в неврологии». Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2012; 1: 68–69.
3. Танамян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 3: 5–11.
4. Barczy S.R., Sullivan P.A., Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang.* 2000; 21: 347–361.
5. Horner J., Alberts M.J., Dawson D.V., Cook G.M. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1994; 8: 177–189.
6. Julie A.Y. The Need for International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Liquids Used in Dysphagia Management: Foundations of a Global Initiative. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports* 2013; 1: 280–291.
7. Kayser-Jones K., Pengilly K. Dysphagia among nursing home residents. *Geriatr. Nurs.* 1999; 20: 77–84.
8. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36: 2756–2763.

**Контактный адрес:** Супонева Наталья Александровна – докт. мед. наук, зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-25-02.



## III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)

21–24 сентября 2014 года

### Уважаемые коллеги!

21–24 сентября 2014 г. в Москве состоится III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Первые два Конгресса, прошедшие в 2008 и 2011 годах, имели большой успех и способствовали объединению усилий российских специалистов по данной проблеме, активизации соответствующих тематических образовательных и исследовательских программ, созданию ряда региональных профильных центров. На предстоящем Конгрессе будут подведены важные итоги деятельности Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений и всероссийского общества помощи пациентам с данными заболеваниями, а также представлены новейшие достижения и технологии в области диагностики и лечения двигательных расстройств.

В первый день Конгресса, 21 сентября (воскресенье), будут проведены учебные циклы по актуальным проблемам экстрапирамидной патологии на базе ведущих клиник Москвы:

- «**Диагностика и лечение болезни Паркинсона**» – кафедра неврологии и Центр экстрапирамидных заболеваний (на базе ГКБ им. С.П. Боткина. Адрес: Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5). Рук. цикла – проф. О.С. Левин.
- «**Экстрапирамидные гиперкинезы. Генетические формы двигательных расстройств**» (на базе Научного центра неврологии РАМН. Адрес: Москва, Волоколамское шоссе, д. 80). Рук. цикла – проф. С.Н. Иллариошкин.
- «**Мультисистемные атрофии. Синдром беспокойных ног**» (на базе кафедры и клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Москва, ул. Россолимо, д. 11). Рук. цикла – академик РАН Н.Н. Яхно.
- «**Реабилитация при болезни Паркинсона и расстройствах движений**» (на базе Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Адрес: Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23). Рук. цикла – д.м.н., проф. И.Г. Смоленцева.

Запись на учебные циклы проводится по предварительной заявке, которую необходимо заполнить по ссылке <http://go-url.ru/dplm>. Циклы для зарегистрированных участников Конгресса проводятся бесплатно, но прием заявок ограничен в зависимости от наличия учебных мест. По окончании цикла выдается Сертификат участника.

22 и 23 сентября 2014 г. Конгресс будет проходить в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36. Помимо пленарных заседаний, симпозиумов, лекций и других традиционных научно-практических мероприятий, 23 сентября в рамках Конгресса состоится **Школа по двигательным расстройствам**, организуемая Международным обществом двигательных расстройств (Movement Disorders Society). Не пропустите это знаменательное событие!

24 сентября 2014 г. в рамках Конгресса состоится специальная юбилейная конференция, посвященная 20-летию применения ботулинотерапии в нашей стране у пациентов с двигательными расстройствами. Это заседание будет проходить на базе Научного центра неврологии РАМН (Москва, Волоколамское шоссе, д. 80).

Приглашаем вас и ваших коллег принять участие в III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Регистрационная форма для участия в Конгрессе и подачи тезисов представлена по ссылке <http://go-url.ru/dplv>  
**Срок подачи тезисов – до 26 мая 2014 г.**

### Правила оформления тезисов:

1. Тезисы следует направлять на русском языке.
2. Максимальное количество символов 3900, включая пробелы.
3. В первой строке прописными буквами набирается название; далее с новой строки указываются авторы (инициалы и фамилия), далее с новой строки – место работы авторов, город.
4. Текст тезисов разбивается на обязательные разделы (прописными буквами: **ВВЕДЕНИЕ, ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДЫ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ЗАКЛЮЧЕНИЕ**).
5. Тезисы не должны содержать рисунков, таблиц; библиографический указатель в конце тезисов не приводится.

Вся информация о проведении Конгресса представлена на сайте Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений: [www.society.parkinsonizm.ru](http://www.society.parkinsonizm.ru)

### ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА:

**Заместитель директора  
Научного центра неврологии РАМН**  
Иллариошкин Сергей Николаевич  
профессор, д.м.н.  
**Тел.:** 8 (495) 490-20-43  
**E-mail:** [sni@neurology.ru](mailto:sni@neurology.ru)  
[www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

**Научно-координационный  
и образовательный отдел  
Научного центра неврологии РАМН**  
Молькова Екатерина  
**Тел.:** 8 (499) 740-80-79  
**E-mail:** [nko@neurology.ru](mailto:nko@neurology.ru)  
[www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

**Технический организатор:**  
ООО «ДИАЛОГ»  
Васильева Татьяна  
**Тел./факс:** (499) 978-11-85  
**E-mail:** [tv\\_press@inbox.ru](mailto:tv_press@inbox.ru)  
[www.expodialog.ru](http://www.expodialog.ru)



# МЕСИПОЛ

№3 и №5

15 мг  
мелоксикам

Преимущественный Ингибитор ЦОГ 2  
**ПОБЕЖДАЕТ БОЛЬ!**

**БЫСТРО!  
АККУРАТНО!**



ЕВРОПЕЙСКИЙ  
СТАНДАРТ КАЧЕСТВА  
GMP

**ДОСТУПЕН БОЛЬШИНСТВУ!**



 **polpharma**

ЛП 000555-140711

На правах рекламы

5-й Международный междисциплинарный конгресс  
5th International Interdisciplinary Congress



**MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

М О С С О В

---

**14-15** NOVEMBER  
НОЯБРЯ **2014 г.**

---

М О С К В А

г-ца «Холидей Инн Сокольники»

Москва, ул. Русаковская, 24

# МЕКСИДОЛ®

Возрождает  
**ЭНЕРГИЮ  
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной  
нейропротекции**

Применение Мексидола®  
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

Черепно-мозговая травма и ее последствия

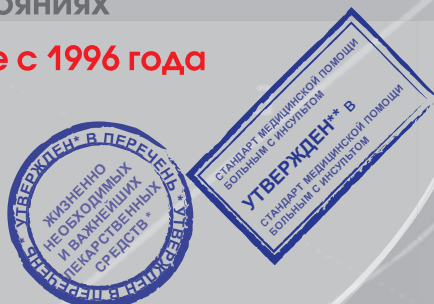
Глаукомная оптическая нейропатия

Легкие когнитивные расстройства  
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и  
неврозоподобных состояниях

**В клинической практике с 1996 года**



энергия инноваций для здоровья

[www.mexidol.ru](http://www.mexidol.ru)  
[www.pharmasoft.ru](http://www.pharmasoft.ru)

Продолжается подписка  
на 2014 г. через издательство  
ЗАО «РКИ Северо пресс»

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

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

**29662**  
на полугодие

**11878**  
на год

www.annaly-nevrologii.ru

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## БЛАНК-ЗАКАЗ на 2014 год

Название организации (или ФИО) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

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

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

Извещение

**ЗАО «РКИ Северо пресс»**

Форма № ПД-4  
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)  

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

  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

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

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

Квитанция

**ЗАО «РКИ Северо пресс»**

КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)  

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

  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

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

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир





# Актилизе®

алтеплаза

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

Препарат **Актилизе®** рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов<sup>2</sup>

## Он перенес инсульт... но вовремя получил **Актилизе®**



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

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

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



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



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

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

**Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин®**

**Регистрационные номера:** ЛС-001323 от 26.02.2006; ПН 014635/03 от 19.12.2007; ПН014635/02 от 14.03.2008; ПН014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название** — Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Формы выпуска:** раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл, таблетки 200 мг № 50. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы, диабетическая полинейропатия), заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран), профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (25–50 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин.). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуально назначенного назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

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

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