

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

3

## Оригинальные статьи

### *Клиническая неврология*

ОНМК и сахарный диабет  
Ультразвуковая нейровизуализация при ХВДП  
Гемореология и гемостаз при СД 2 и МС  
Иммунные процессы и инфекции при вегетативном состоянии  
Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические особенности больных с РС

### *Экспериментальная неврология*

Фармакологические модели болезни Альцгеймера

## Научный обзор

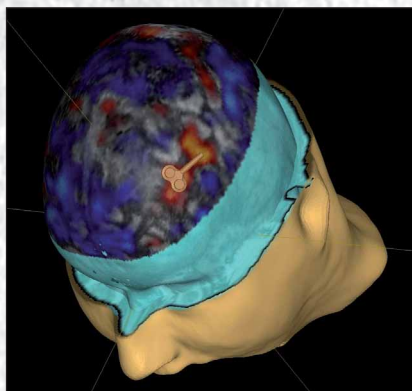
Проводящие пути и реабилитация функции ходьбы

## Клинический разбор

Навигационная ТМС в реабилитации травматического повреждения лобных долей головного мозга

## Информация

Отчет о Национальной конференции «От фундаментальной неврологической науки к клинике»



# БАКЛОСАН®

БАКЛОФЕН – СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ  $\beta$ -РЕЦЕПТОРОВ ГАМК

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**БОЛЬ  
В СПИНЕ И СПАЗМ?  
ПОМОЖЕТ  
БАКЛОСАН!**

● ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА  
ПРИ БОЛЕЗНЕННЫХ МЫШЕЧНЫХ СПАЗМАХ<sup>1</sup>

● ПОЗВОЛЯЕТ СОКРАТИТЬ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ<sup>2</sup>

● ТАБЛЕТКИ ПО 10 МГ И 25 МГ №50

● ОПТИМАЛЬНЫЕ СУТОЧНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ  
БОЛИ И СПАЗМА – ОТ 30 МГ ДО 75 МГ

РЕГ. УД. П №014785/01-061109

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. – М. 2009. 25 с.

2. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю., Федин А.И. Применение Баклосана в комплексном лечении боли в спине. Журнал неврологии и психиатрии, 5, 2007, 65-66 с.



## Главный редактор

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

## Заместители главного редактора

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

## Ответственные секретари

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

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

## Editor-in-Chief

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

## Vice Editors

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

## Executive Editors

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

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

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 8. № 3 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 Новолосковский пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru), [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней. Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте [www.annaly-nevrologii.ru](http://www.annaly-nevrologii.ru) Плата с аспирантов за публикации не взимается.

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

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

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

На 1-й с. обложки: рис. 3 из статьи О.Р. Добрушиной, И.В. Сидякинова, К.В. Лядова и др. (с. 53)

## В номере:

---

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

4

Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа

*М.М. Танашия, К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.Ю. Максимова, М.В. Глебов, А.А. Шабалина –  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

Ультразвуковая нейровизуализация при хронической  
воспалительной демиелинизирующей полиневропатии

9

*Н.Б. Вуйцик, Н.А. Супонева, А.О. Четкин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом  
на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома

14

*М.М. Танашия, Л.А. Щепанкевич, С.В. Орлов, Н.Г. Теленкова, А.А. Шабалина, М.В. Костырева –  
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва); ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, кафедра клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ*

---

Инфекционные факторы повреждения головного мозга  
при длительных бессознательных состояниях

21

*Ю.И. Вайншенкер, И.М. Ивченко, В.А. Цинзерлинг, А.Д. Коротков, Л.А. Мелючева, Г.В. Катаева, С.В. Лапин, И.В. Нуралова,  
О.В. Хлопунова, Л.А. Березина, Л.Б. Кулешова, А.А. Вязовая, О.В. Калинина, С.В. Медведев – ФГБУН Институт мозга человека  
им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург); ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии» Минздрава России; Научно-методический центр по Молекулярной медицине  
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург); Научно-исследовательский испытательный институт  
(военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург);  
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора*

---

Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические  
особенности больных рассеянным склерозом на примере Калужской области

30

*Н.Н. Маслова, Е.А. Андреева, Ю.А. Белый, Е.В. Ерохина – ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»  
Минздрава России; Калужский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»*



Современные фармакологические модели болезни Альцгеймера

*В.В. Колобов, З.И. Сторожева – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;  
ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ (Москва)*

---

**Научный обзор**

45

Значение состояния различных проводящих путей головного мозга в восстановлении функции ходьбы у пациентов, перенесших инсульт

*А.С. Кадыков, Ю.Д. Бархатов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

---

**Клинический разбор**

49

Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей головного мозга

*О.Р. Добрушина, И.В. Сидякина, К.В. Лядов, Т.В. Шаповаленко, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина, Е.В. Печенкова, С.А. Казымаев, А.Д. Румишская – ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва)*

---

**Информация**

57

Отчет о Национальной конференции «От фундаментальной неврологической науки к клинике»

*М.А. Домашенко, Е.Л. Молькова*

# Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа

М.М. Танашян, К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.Ю. Максимова, М.В. Глебов, А.А. Шабалина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Проведено исследование состояния углеводного обмена у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Установлено, что развитию инсульта нередко предшествует период гипергликемии. Уровень гликозилированного гемоглобина влияет на клиническое течение инсульта, в том числе на восстановление нарушенных неврологических функций. Дебют сахарного диабета (СД) может совпадать с развитием ОНМК.*

**Ключевые слова:** инсульт, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин.

## Введение

Высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний и тяжелые последствия для здоровья населения определяют их медицинскую и социальную значимость. Инсульт характеризуется высокой летальностью и инвалидизацией [3]. В России проживает свыше 1 млн человек, перенесших инсульт; при этом треть из них составляют люди работоспособного возраста, но к труду возвращается только четверть из них [7].

СД является фактором риска как первичного, так и повторного инсульта. В условиях стремительного роста заболеваемости сахарным диабетом типа 2 (СД 2), признанного ВОЗ неинфекционной эпидемией, проблема ОНМК у таких больных приобретает все большее значение. По последним оценкам Международной Федерации Диабета, в России проживает почти 10,9 млн больных СД, из которых подавляющее большинство – больные СД 2 [19]. Реальная распространенность СД в наиболее трудоспособной части населения (в возрасте от 30 до 50 лет) в 3–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет 5,5% всего населения России [6].

При СД 2 резко возрастает встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний, причем часто с неблагоприятным исходом – от них умирает до 75% больных [15]. Развитие сосудистых осложнений у больных СД связано в основном с гипергликемией. Как показало проспективное исследование Epic-Norfolk, повышение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – показателя, отражающего среднее значение гликемии в течение последних 1–3 месяцев, увеличивает риск кардиоваскулярных событий [21]. В том же исследовании показано, что риск инсульта резко возрастает с превышением порогового значения этого показателя  $\geq 7\%$  [24].

Инсульт относится к основным причинам смерти больных СД 2, от него погибает около 20% больных [26]. Летальность от всех цереброваскулярных заболеваний у больных с СД выше, чем в популяции, причем после разделения причин смерти было показано увеличение летальности преимущественно от ишемического инсульта (ИИ) [22].

Нарушения углеводного обмена определяются у 70% больных с ОНМК, причем у части больных СД 2 впервые выявляется в остром периоде инсульта, в том числе без предшествующего повышения гликемии, о чем свидетельствует уровень HbA1c [4]. СД выявляется у 30% пациентов с инсультом [29].

Современные достижения ангионеврологии позволили установить гетерогенный механизм развития ишемических ИМК, причем иногда ведущая роль в генезе инсульта отводится изменениям биохимизма крови и нарушениям гемостаза и фибринолиза [9], а также дисфункции эндотелия. Сопутствующий развитию ишемического инсульта метаболический синдром (МС), включающий наряду с гипергликемией еще и ожирение, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, способствует исходно более выраженному неврологическому дефициту на фоне значительных изменений гемореологических и гемостатических показателей. При этом отмечено также снижение атромбогенной активности эндотелия и гиперпродукция эндотелий-зависимых молекул межклеточной адгезии [10, 11].

Клиническое течение ИИ у больных с СД 2 и МС характеризуется более медленным и неполным восстановлением неврологических нарушений [12]. При оказании медицинской помощи больным с ИИ по унифицированным схемам у пациентов с СД 2 отмечается худший исход заболевания [13]. У больных СД остаточный неврологический дефицит, тяжелый прогноз и летальность выше по сравнению с больными без диабета. Развитие СД приводит к снижению нейропластичности. Воздействие на процессы пластичности мозга является одним из наиболее важных научных направлений, поскольку позволит повлиять на исходы ОНМК, снизить уровень инвалидизации и улучшить результаты восстановительного лечения в неврологии [8].

Коррекция гипергликемии относится к методам первичной и вторичной профилактики ОНМК [2].

При исследовании состояния углеводного обмена выявлена взаимосвязь между уровнем HbA1c и прогнозом у больных с ОНМК [20], однако приводятся и данные об отсутствии зависимости течения и прогноза инсульта от продолжительности и степени декомпенсации СД 2 [5].



Более того, была выявлена обратная взаимосвязь уровня HbA1c у пациентов с СД с развитием атеросклеротических изменений магистральных артерий головы (МАГ) и лейкоареоза [17].

В связи с недостаточным объемом информации и противоречивостью вышеприведенных результатов **целью работы** явилось изучение состояния углеводного обмена у больных с ОНМК.

### Объем и методы

В исследование были включены 52 больных с ОНМК и СД 2 (27 мужчин (52%), 25 женщин (48%), средний возраст  $63 \pm 10$  лет) в первые сутки от развития неврологической симптоматики. Всем пациентам проводились общесоматический и неврологический осмотры, общеклинические и биохимические исследования. Диагноз ОНМК был верифицирован на основании клинической картины и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ). При проведении МРТ уточнялся характер инсульта (ишемический или геморрагический), величина и распространенность очаговых изменений мозга. Для выявления и оценки степени атеросклероза МАГ проводилось дуплексное сканирование.

Исходя из основной цели исследования, всем больным проводилось определение уровня гликемии при поступлении, а при выявлении гипергликемии – в динамике. Следует отметить, что исследование HbA1c проводилось всем больным с ОНМК (первые сутки) при гликемии от 6,1 ммоль/л при поступлении, поскольку установить, принимал ли пищу больной перед развитием ОНМК, зачастую затруднительно. Исследовался уровень HbA1c – показателя, отражающего средние значения гликемии за последние несколько месяцев и имеющего достоверную связь с развитием диабетических осложнений [28]. При этом у пациентов с СД 2 проводился также контроль гликемии не менее 4 раз в первые сутки инсульта, далее – при необходимости. Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1999–2006) и Российских Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2013 г. [1]. Принимая во внимание, что гипергликемия часто сопровождает ОНМК, у пациентов со значениями гликемии, соответствующими критериям СД при отсутствии повышения HbA1c 6,5%, СД был диагностирован в конце острого периода ОНМК.

Всем включенным в исследование пациентам проводилась в полном объеме терапия, назначаемая при остром инсульте. Сахароснижающая терапия осуществлялась под контролем гликемии.

Степень неврологических нарушений у пациентов с ОНМК определялась по Скандинавской шкале инсульта [23] при поступлении и на 21-е сутки от момента развития ОНМК; оценивалась также выраженность функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина [31]. Оценка клинического состояния больных на протяжении острого периода заболевания (21 день) определялась по динамике степени неврологического дефицита как значительная, умеренная и незначительная. Значительное улучшение состояния больных отмечалось при регрессе неврологической симптоматики по Скандинавской шкале на 10 и более баллов, а также при положительной динамике лабораторных показателей; умеренное улучшение – при

уменьшении неврологического дефицита менее чем на 10 баллов от исходного состояния и улучшении некоторых лабораторных показателей; незначительное улучшение – при отсутствии или минимальном изменении неврологической симптоматики (на 1–2 балла) на фоне стабильно плохих лабораторных показателей.

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft), а математическая обработка – при помощи пакета программ «STATISTICA 8,0». Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Основные показатели обследованных пациентов отражены в табл. 1.

В группе включенных в исследование ИИ был диагностирован в 90% случаев, геморрагический инсульт – в 10%. У большинства больных в 89% случаев выявлен атеросклероз МАГ, причем гемодинамически значимые стенозы ( $\geq 60\%$ ) установлены у 37% пациентов.

При нейровизуализации в превалирующем числе наблюдений (81%) был выявлен один очаг поражения головного мозга, два и более – у 19% больных. При этом малые глубинные инфаркты встречались у 46% больных, средние – у 29%, большие – у 21%, а обширные инфаркты были выявлены у 4% пациентов.

Атеротромботический подтип был диагностирован у большинства больных с ИИ (62%), гемодинамический – у 2%, кардиогенный – у 26%, лакунарный инсульт – в 10% случаев.

Уровень гликемии при поступлении в среднем по группе составил  $9,3 \pm 2,9$  ммоль/л, при этом гликемия 6,5 ммоль/л и менее была выявлена у 7 (14%) больных, в интервале от 6,5 и до 7,5 ммоль/л – у 9 (17%) больных, а более 7,5 ммоль/л – у 36 (69%) больных.

таблица 1: Характеристика обследованных пациентов.

|   |   |
|---|---|
| Возраст   | 63±10 лет                                 |
| Распределение по полу                                   | мужчины – 27 (52%),<br>женщины – 25 (48%) |
| Гликемия при поступлении                                | 9,3±2,9 ммоль/л.                          |
| Ишемический инсульт                                     | 47 (90%)                                  |
| Геморрагический инсульт                                 | 5 (10%)                                   |
| Атеросклероз МАГ,<br>в т.ч. атеростеноз более 60%       | 46 (88%)<br>17 (37%)                      |
| Величина очаговых изменений мозга<br>(МРТ-визуализация) |   |
| малые инфаркты  | 24 (46%)                                  |
| средние инфаркты  | 15 (29%)                                  |
| большие инфаркты  | 11 (21%)                                  |
| обширные инфаркты                                       | 2 (4%)                                    |
| Подтип ИИ   |   |
| атеротромботический                                     | 29 (62%)                                  |
| гемодинамический  | 1 (2%)                                    |
| кардиогенный  | 12 (26%)                                  |
| лакунарный  | 5 (10%)                                   |

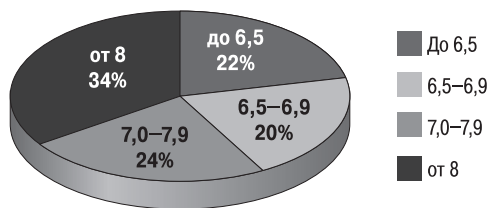


рис. 1: Распределение больных с ОНМК в зависимости от уровня HbA1c (%).

СД 2 был впервые выявлен у 29 (55,8%) больных с уровнем гликемии при поступлении  $9,4 \pm 3,4$  ммоль/л. Ранее диагностированный СД 2 длительностью менее 5 лет отмечался у 12 (23%) больных, сроком от 5 до 10 лет – у 9 (17%) больных, более 10 лет – у 2 больных (3,9%).

Определение уровня HbA1c выявило повышенные значения и составило в среднем по группе  $7,8 \pm 2,0\%$ . Уровень HbA1c менее 6,5% определялся у 12 (22%) пациентов, от 6,5 до 6,9% – у 11 (20%), от 7,0 до 7,9% – у 13 (24%), от 8% и выше – у 19 (34%) пациентов. У 15,4% больных диагностирован впервые выявленный СД без повышения HbA1c. Таким образом, повышение уровня  $HbA1c \geq 7\%$  было выявлено у 58% пациентов, что подтверждает предшествующую развитию ОНМК гипергликемию (рис. 1).

Для выяснения степени влияния длительной гипергликемии на течение инсульта был проведен корреляционный анализ зависимости неврологического дефицита и показателей гликозилированного гемоглобина (рис. 2). Была отмечена обратная корреляция между уровнем HbA1c и динамикой к 21 дню по Скандинавской шкале (коэф. корреляции Спирмена  $r = -0,30$ ,  $p = 0,04$ ).

При рассмотрении динамики неврологических нарушений при ИИ в течение острого периода отмечен выраженный регресс в неврологическом статусе при уровне HbA1c, соответствующем целевым значениям ( $<7\%$ ) в 53% случаев, в то время как при высоких цифрах HbA1c ( $\geq 7\%$ ) выраженное улучшение неврологической симптоматики наблюдалось лишь в 28% случаев ( $p = 0,04$ ). В то же время нарастание неврологических нарушений у пациентов с HbA1c менее 7% отмечено только в 5,9% случаев, а при значениях HbA1c  $\geq 7\%$  – в 26,7% случаев ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

У пациентов с геморрагическим инсультом взаимосвязь между восстановлением неврологических функций и уровнем HbA1c не была выявлена.

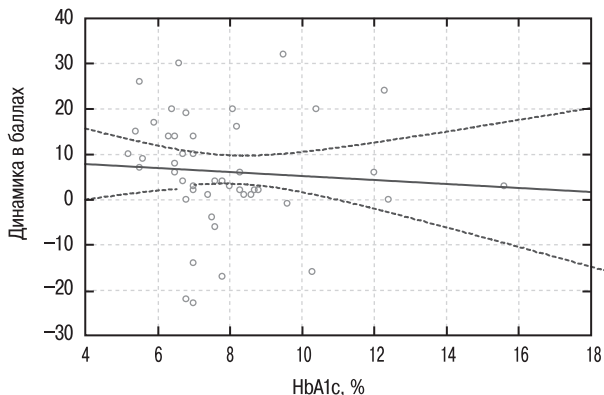


рис. 2: Корреляция динамики неврологических нарушений и уровня HbA1c.

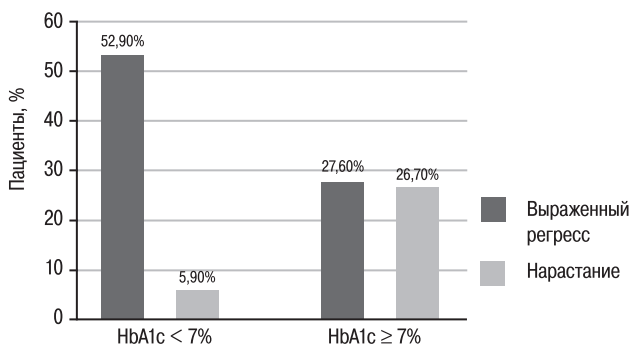


рис. 3: Динамика неврологических нарушений в зависимости от уровня HbA1c.

таблица 2: Распределение пациентов (%) по модифицированной шкале Рэнкина в зависимости от уровня HbA1c.

| Оценка по шкале Рэнкина, баллы | 6  | 5   | 4   | 3   | 2   | 1   | 0   |
|--------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| HbA1c < 7%                     | –  | –   | 10% | 15% | 15% | 40% | 20% |
| HbA1c $\geq 7\%$               | 3% | 16% | 15% | 16% | 25% | 16% | 9%  |

Важнейшей характеристикой течения ОНМК является функциональный исход. При оценке по модифицированной шкале Рэнкина (табл. 2) было выявлено, что этот показатель в целом был лучше у больных с предшествующей компенсацией углеводного обмена. Получены достоверные различия между группами с целевым ( $<7\%$ ) и повышенным ( $\geq 7\%$ ) уровнями HbA1c (U тест Манна–Уитни), ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение результатов

Значительное увеличение в общей структуре заболеваемости СД 2, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при нем делает проблему изучения их взаимосвязи актуальной не только из-за медицинских, но и общедемографических показателей (снижение и утрата трудоспособности с последующей инвалидизацией, риск смерти в молодом и, в частности, репродуктивном возрасте, а также нарушение детородных функций, риск врожденных аномалий плода).

Ключевым фактором развития подобных осложнений является хроническая гипергликемия. Высокая частота ассоциации ОНМК и гипергликемии является предметом обсуждения ведущих патогенетических звеньев этой коморбидности. При рассмотрении вопроса выявляемости СД 2 типа при ОНМК нами установлена одинаковая частота – как у женщин, так и у мужчин. Это соответствует результатам метаанализа, показавшего увеличение риска инсульта у женщин при наличии СД [25], поскольку в целом в популяции инсульт чаще развивается у мужчин [27].

Одним из основных этапов реализации инсульта и, соответственно, возможного влияния на его течение, является нарушение углеводного обмена. Популяция больных СД 2 неоднородна, показатели углеводного обмена у разных индивидуумов варьируют от максимально приближенных к нормальным значениям и до выраженной хронической гипергликемии. Риск развития инсульта зависит от качества коррекции гликемических нарушений. В исследовании UKPDS было установлено, что снижение HbA1c на 1% позволяет снизить риск инсульта на 12% [30]. Для боль-



шинства пациентов СД 2 современные международные рекомендации определяют целевой уровень HbA1c менее 7% с целью уменьшения риска развития и прогрессирования диабетических осложнений [14].

В нашем исследовании установлено, что увеличение HbA1 $\geq$ 7% отмечалось у 58% больных с ОНМК. Такие результаты свидетельствуют о том, что гипергликемия не только сопровождает, но и может предшествовать инсульту (зачастую длительно и асимптомно) у большинства больных. При этом ретроспективный анализ данных анамнеза показал, что ОНМК в большинстве случаев развивалось при относительно небольшой (до 10 лет) длительности СД 2. Продолжительность заболевания СД 2 рассматривается как независимый фактор риска ИИ. Поскольку такой риск возрастает на 3% в год и утраивается при стаже СД $\geq$ 10 лет [16], встает вопрос отсутствия реальной оценки истинного периода гипергликемии в случае поздней диагностики СД. Доля пациентов с впервые выявленным СД 2 в нашем исследовании была неожиданно велика и составила 55,8%. Это несколько больше, чем было получено другими авторами: 13,5–15% от общего числа всех пациентов с ОНМК до разделения на больных с СД и без него [18] при том, что около трети больных с инсультом страдают СД.

Известно, что уровень гликемии может явиться одним из важных прогностических критериев течения и исхода ОНМК. При этом гипергликемия в первые часы или дни от развития инсульта может явиться стрессовой реакцией организма на острую церебральную дисфункцию. Диагностика СД в период острых состояний представляет определенные трудности. Гипергликемия при отсутствии повышения уровня HbA1c требует уточнения: имеет место стрессовая реакция или дебют СД. Динамический контроль гликемии позволяет выявить пациентов со стойкой гипергликемией. В нашем исследовании СД 2 был диагностирован в конце острого периода ОНМК на фоне стабилизации состояния больных и отсутствии парентерального или зондового питания. У 15,4% пациентов был впервые выявлен СД 2, при этом уровень HbA1c составил менее 6,5%, что свидетельствует об отсутствии гипергликемии до момента ОНМК и вероятном начале СД 2 при развитии инсульта.

Состояние углеводного обмена, предшествующее развитию инсульта, влияет на восстановление нарушенных неврологических функций. Согласно нашим результатам, повышенные показатели HbA1c (от 7%) ассоциируются с незначительным восстановлением неврологических функций, иногда с нарастанием к концу острого периода ИИ (в 26,7% случаев). При СД 2 установлено более тяжелое течение ОНМК с большей частотой осложнений, причем эти состояния часто коррелируют со степенью декомпенсации СД 2.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки показателей углеводного обмена у пациентов с ОНМК. На наш взгляд, алгоритм определения нарушений углеводного обмена должен заключаться в следующих этапах:

- 1) Тщательный сбор анамнеза с указанием времени диагностики и/или клинической манифестации СД 2.
- 2) Определение наличия симптомов гипергликемии.
- 3) Оценка лабораторных показателей:
  - а) Определение гликемии всем больным с ОНМК сразу при поступлении в стационар. При обнаружении гипергликемии ( $\geq$ 6,1 ммоль/л) в остром периоде ОНМК может быть рекомендовано определение HbA1c, что позволяет своевременно диагностировать СД и прогнозировать течение инсульта.
  - б) Необходим мониторинг впервые выявленной гликемии до конца острого периода, ее коррекция при необходимости, в сомнительных случаях – принятие решения о диагностике СД в конце острого периода ОНМК.

Уровень HbA1c может явиться одним из важнейших диагностических и прогностических критериев течения и исхода ОНМК у больных с нарушением углеводного обмена. Такой активный подход к выявлению нарушений углеводного обмена позволит обеспечить своевременную диагностику СД и оценить прогноз заболевания. Назначение адекватной патогенетической и персонализированной терапии, в том числе и нарушений углеводного обмена, в остром периоде инсульта может улучшить исход заболевания и прогноз жизни пациентов с этой сочетанной патологией.

## Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова – 6-й пересмотр. М.: 2013.
2. *Амаренко П., Танащян М.М., Пирадов М.А.* Пациент после ишемического инсульта: необходимость вторичной профилактики и рекомендации экспертов. *Анналы клинич. и эксперим. неврологии* 2009; 2 (3): 59–60.
3. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А.* Инсульт: оценка проблемы. *Неврол. журнал* 1999; 5: 4–7.
4. *Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В., Котов С.В.* Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом, *Бюллетень сибирской медицины* 2010; 4, 35–37.
5. *Горбачева Ф.Е., Тельшева Ю.В.* Церебральный инсульт у больных сахарным диабетом 2 типа. *Неврол. журнал* 2008; 13 (1): 19–23.
6. *Дедов И.И.* Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник РАМН* 2012; 1: 7–13.
7. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика.* Под ред. Суслиной З.А., Пирадова М.А. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. *Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А.* Неврология и нейронаука – прогноз развития. *Анналы клинич. и эксперим. неврологии* 2007; 1 (1): 5–9.
9. *Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г.* Ишемический инсульт: Кровь, сосудистая стенка и антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
10. *Танащян М.М., Кунцевич Г.И., Кудухова А.В. и др.* Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Клинич. неврология* 2012; 2: 3–8.

11. *Танащян М.М., Лагода О.В., Теленкова Н.Г. и др.* Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Тер. архив. 2013; 10: 34–42.
12. *Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г.* Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2007; 3 (1): 5–11.
13. *Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И.* Клинические особенности ишемического инсульта, развившегося на фоне сахарного диабета 2 типа. Медицина и образование в Сибири. 2012; 3 [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=737](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=737)
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37: 14–80.
15. *Backman J.A., Creager M.A., Libby P. et al.* Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–2581.
16. *Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C. et al.* Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012; 43 (5): 1212–1217.
17. *Heo S.H., Lee S.H., Kim B.J. et al.* Does glycosylated hemoglobin have clinical significance in ischemic stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Feb; 112 (2): 98–102.
18. *Huisa B.N., Roy G., Kawano J., Schrader R.* Glycosylated hemoglobin for diagnosis of prediabetes in acute ischemic stroke patients. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov; 22 (8): 564–567.
19. International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas> по сост. на 27.02. 2014.
20. *Kamouchi M., Matsuki T., Hata J. et al.* Prestroke Glycemic Control Is Associated With the Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011; 42: 2788–2794.
21. *Khaw K., Wareham N.* Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17 (6): 637–643.
22. *Laing S.P., Swerdlow A.J., Carpenter L.M. et al.* Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003; Feb; 34 (2): 418–421.
23. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke—background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke*. 1985; 16: 885–890.
24. *Myint K., Sinha S., Wareham N.J. et al.* Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)—Norfolk prospective population study: a threshold relationship? *Stroke*. 2007; Feb; 38 (2): 271–275.
25. *Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M.* Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet*. 2014; Mar 6. [Epub ahead of print].
26. *Phipps M.S., Jastreboff A.M., Furie K., Kernan W.N.* The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012; Jun; 12 (3): 314–323.
27. *Pleis J.R., Lethbridge-Cejku M.* Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006. *Vital Health Stat*. 2007; 10: 1–153.
28. *Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al.* National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1419–1423.
29. *Stöhlberger C., Exner I., Finsterer J. et al.* Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*. 2005; 37 (5): 357–364.
30. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 12; 321.(7258):405–412.
31. *van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al.* Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607.

## Acute stroke and type 2 diabetes

M.M. Tanashyan, K.V. Antonova, O.V. Lagoda, M.Y. Maksimova, M.V. Glebov, A.A. Shabalina

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

**Keywords:** stroke, diabetes mellitus, hyperglycemia, glycosylated hemoglobin.

The study is aimed at identifying various parameters of carbohydrate metabolism in acute stroke setting. We found that episodes of hyperglycemia often precede cerebrovascular events. Glycated

hemoglobin levels correlate with the clinical course of stroke, including the outcome of post-stroke rehabilitation. Onset of diabetes may coincide with stroke episode.

**Контактный адрес:** Антонова Ксения Валентиновна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог общеклинической группы ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел./факс: +7 (495) 490-21-05; e-mail: kseniya.antonova@mail.ru;

Танащян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, рук. 1 неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Лагода О.В. – ст. науч. сотр. 1 неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Максимова М.Ю. – гл. науч. сотр. 2 неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Глебов М.В. – врач-невролог научно-консульт. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.А. – зав. лаб. гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии

Н.Б. Вуйцик, Н.А. Супонева, А.О. Чечеткин, М.А. Пирадов, **З.А. Суслина**

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Представлены результаты ультразвукового (УЗ) исследования 21 пациента с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП). Отмечены в 100% случаев изменения УЗ-структуры периферических нервов. УЗ-картина наиболее ярко представлена в периферических нервах нижних конечностей. Наиболее информативны морфоструктурные изменения большеберцового и локтевого нервов. Площадь поперечного сечения нервов не коррелирует с длительностью заболевания, что затрудняет использования данного метода исследования в динамическом мониторинге.*

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование периферических нервов, хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия, симметричные и пролонгированные морфоструктурные изменения нервов.

**Д**иагностика полиневропатий до сих пор, несмотря на обширный диагностический арсенал, остается довольно трудной задачей даже в условиях специализированного неврологического стационара. Известно, ХВДП [1–3] составляет 20% от всех хронических полиневропатий и 14% среди полиневропатий у лиц пожилого возраста, являясь в данной возрастной группе второй по частоте, приводящей к инвалидизации [2, 3, 9].

ХВДП характеризуется медленным (более 2 месяцев) развитием двигательных и чувствительных нарушений в конечностях. Заболевание встречается с частотой 1–2 случая на 100 тыс. населения [2, 3]. Обычно выделяют 2 пика болезни: 40–50 лет и старше 70 лет. Наиболее распространенными симптомами ХВДП являются гипо- или арефлексия, расстройства чувствительности, периферические парезы. Частые признаки начала заболевания – онемение либо парестезии в конечностях. У каждого третьего больного в дебюте болезни возникают крампи в икроножных мышцах. Преобладают пациенты с дистальным тетрапарезом (40%). У 80% больных выявляются чувствительные полиневритические и вегетативные нарушения. У 17% больных в процесс вовлекаются черепно-мозговые нервы (чаще лицевые или каудальная группа). Тазовые и дыхательные нарушения встречаются крайне редко.

Течение ХВДП может быть монофазным прогрессирующим либо рецидивирующим. При неправильной диагностике и неадекватной тактике лечения, спустя год, 50% больных имеют признаки частичной или стойкой утраты трудоспособности [2, 3]. Напротив, своевременное назначение патогенетической терапии при установленном диагнозе ХВДП в не менее чем 80% случаев дает положительный результат – значимый регресс симптоматики и/или стойкую ремиссию.

В 2010 г. были утверждены клинические и электродиагностические критерии данного заболевания [7] (EFNS/PNS 2010). В качестве дополнительных методов диагностики применяется анализ спинномозговой жидкости и магнитно-резонансная томография (МРТ) плечевых сплетений с контрастным усилением.

Ультразвуковая визуализация периферической нервной системы в настоящее время не входит в диагностические критерии ХВДП. Необходимость в ее применении обсуждается в мировом сообществе с учетом того, что электромиография (ЭМГ) – сложный в интерпретации операторзависимый метод исследования, не всегда доступный в клинической практике, так же как и специальные программы для МРТ плечевых сплетений (МРТ нейрография, МР диффузионно-взвешенное и тензорное изображения).

Первое ультразвуковое описание нервов при ХВДП было опубликовано в 2000 г. [13]. Авторы исследовали пациентку с трехлетним анамнезом ХВДП. Диагноз подтверждался клинической картиной, повышением белка в спинномозговой жидкости, нарушением проводимости по нервным волокнам и данным биопсии. В ходе ультразвукового исследования шитовидной железы у больной случайно обнаружили утолщение периферических нервов (срединного, седалищного, бедренного и проксимального отдела плечевого сплетения), что инициировало дальнейшее изучение периферических нервов при ХВДП. Ранее гипертрофии нервов при ХВДП выявлялись и при МРТ [6]. М. Matsuda и соавт. (2009) отметили, что существует корреляция выявляемой при УЗИ гипертрофии с наличием классических гистологических «луковиц», появляющихся в результате процессов демиелинизации и ремиелинизации, приводящих к локальным расширениям периферического нерва [9].

В 2004 г. было опубликовано исследование по изучению шейных спинномозговых корешков у 13 пациентов с ХВДП и 35 лиц контрольной группы с использованием линейных ультразвуковых датчиков 7,5 МГц [10]. Авторы описали гипертрофию С5-7 шейных корешков у 9 из 13 пациентов с ХВДП и отметили ее прямую корреляцию с уровнем белка в ликворе. На основе этих данных авторы предположили, что ультразвуковое обследование плечевого сплетения может играть определенную роль в диагностике ХВДП.

В 2009 г. С. Zaidman и соавт. исследовали срединные и локтевые нервы 36 человек с ХВДП [16]. Установлено наличие диффузного увеличения нервов, в 2,3 раза превышающее значения в контрольной группе. Была отмечена прямая корреляция между продолжительностью ХВДП и размерами нервов и обратная корреляция между площадью поперечного сечения изученных периферических стволов и скоростью проведения импульсов по моторным нервам. Другим направлением в ультразвуковом изучении хронических воспалительных полиневропатий является возможность использования УЗИ для уточнения локализации блоков проведения (БП), что особенно важно в тех случаях ХВДП, когда нейрофизиологическая картина у пациента полностью не удовлетворяет диагностическим критериям (атипичные варианты ХВДП). Это приводит к задержкам в диагностике и назначении патогенетического лечения. В зарубежной литературе существует всего 3 источника, описывающих локальное расширение нерва в местах, где при электронноймиографии регистрировался БП [12]. Две статьи посвящены исследованиям нервов верхних конечностей (срединный и локтевой) – выявлено локальное расширение нерва в продольном сечении [8, 9]. Однако С. Zaidman и соавт. таких ультразвуковых структурных изменений периферических стволов не отмечали [16].

Таким образом, в настоящее время нет четкого представления о возможностях ультразвукового исследования периферических нервов при ХВДП и перспективах использования этого метода с диагностической целью в клинической практике.

**Цель работы** – уточнение ультразвуковой семиотики морфоструктурных изменений периферических нервов и возможностей использования этого метода при ХВДП.

## Материал и методы

Обследован 21 пациент с ХВДП, из них 11 мужчин (52%) и 10 женщин (48%). Медиана возраста – 54 года [22; 58]. В зависимости от продолжительности заболевания больные были распределены следующим образом: менее 4 месяцев – 18 чел. (86%) и более 4 месяцев – 3 пациента (14%). Во всех случаях у пациентов наблюдалась стадия ремиссии.

Нарушение походки отмечены в большинстве наблюдений: с опорой ходили 9 пациентов (43%) и без опоры – 9 (43%) больных. Только у 3 (14%) пациентов походка была не изменена. Мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей составила 5–4 балла в 14 наблюдениях (66%), 3 балла – у 5 больных (24%) и 2 балла – у 2 пациентов (10%). Мышечная сила в дистальных отделах верхних конечностей составила 3–4 балла во всех случаях.

Мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей была снижена до 1–2 баллов у 3 больных (14%), до

3 баллов – у 10 больных (48%) и до 5–4 баллов – в 8 случаях (38%). Мышечная сила в дистальных отделах нижних конечностей 2–3 балла составила у 6 больных (28%), 4 балла – в 13 случаях (62%) и у 2 (10%) пациентов оставалась в пределах нормы.

Сухожильные рефлексy с рук отсутствовали у 10 пациентов (48%), снижены – у 6 (29%), оставались в норме – у 5 пациентов (24%). Коленные рефлексy отсутствовали – у 9 чел. (43%); снижены – у 10 (48%) и оставались в норме – у 2 (9%) пациентов.

Ахилловы рефлексy не вызывались у 10 пациентов (48%), снижены – у 8 (38%) и у 3 пациентов (14%) оставались в норме.

Болевая чувствительность была снижена на уровне выше локтя у 1 пациента (5%), до локтя – у 1 (5%), на кистях – у 4 пациентов (19%), в пальцах – у 6 больных (29%) и у 9 (42%) не отмечалось снижения болевой чувствительности. Болевая чувствительность была снижена до колена у 4 человек (19%), на стопах – у 7 пациентов (33%), в пальцах ног – в 5 случаях (24%) и у 5 (24%) снижения болевой чувствительности не отмечалось.

В 100% случаев ЭМГ изменения соответствовали электрофизиологическим критериям ХВДП (EFNS/PNS, 2010). У 11 больных (53%) регистрировалась денервационная активность в дистальных мышцах ног. Это позволило разделить пациентов основной группы на две подгруппы – с и без признаков вторичного аксонального повреждения (11 и 10 чел. соответственно).

Всем пациентам с ХВДП проводилось УЗИ периферических нервов верхних и нижних конечностей (срединного, локтевого, лучевого, седалищного, большеберцового и общего малоберцового нервов) в В-режиме в поперечной и продольной плоскости сканирования (аппарат PHILIPS iU22) с использованием линейных датчиков L11-3 и L15-7ю. Периферические стволы на руках осматривались на всем протяжении до уровня межлестничного пространства (плечевое сплетение).

Для качественной характеристики структурных и экзогенных изменений использовали следующую шкалу:

- 1) сохранность кабельного строения с неизменной экзогенностью;
- 2) гипозоногенность структуры, характеризующуюся снижением экзогенности со стертостью кабельного строения за счет преобладания фасцикулярного компонента;
- 3) гиперэзоногенность в случае преобладания утолщения интерстициального компонента без расширения фасцикул со стертостью кабельного строения, характеризующиеся повышением экзогенности;
- 4) смешанное изменение морфоструктуры периферического волокна, когда отмечалась стертость кабельного строения, утолщение интерстициального компонента или расширение фасцикул.

Для оценки размеров исследуемых нервов использовали значения площади окружности поперечного сечения нерва на проксимальных и дистальных сегментах с определением медианы нервов, верхнего и нижнего квартилей в группе для каждого нерва.

В качестве группы контроля в том же объеме были осмотрены 40 практически здоровых лиц – 25 мужчин и 15 женщин в возрасте 22–70 лет (средний возраст – 35 лет). Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с группой больных ХВДП (критерий Манна-Уитни,  $p > 0,05$ ).

Статистическая обработка проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов сравнения. После теста на нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка) количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Межгрупповое сравнение значимости параметров при неравном количестве наблюдений проводили с помощью критерия Манна-Уитни (гипотеза о различиях между группами принималась при  $p < 0,05$ ). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Статистическая обработка результатов проведена с помощью прикладных программ SPSS® 17.0 для Microsoft® Windows XP.

## Результаты

Всего осмотрено 252 нерва в основной группе и 480 в группе контроля.

По данным ультразвукового исследования с использованием качественной оценки структуры и эхогенности периферических нервов нижних конечностей, наиболее показательные изменения были выявлены в большеберцовом нерве. В подгруппе пациентов с вторичным аксональным повреждением при разной степени пареза в более половины случаев (56%) регистрировали гиперэхогенность нерва за счет преобладания интерстициального компонента (рис. 1).

В подгруппе пациентов без вторичного аксонального повреждения при разной степени пареза в 63% случаев

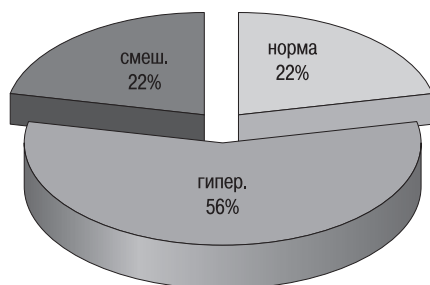


рис. 1: УЗ-структура большеберцового нерва при ХВДП с вторичным аксональным поражением, n=44.

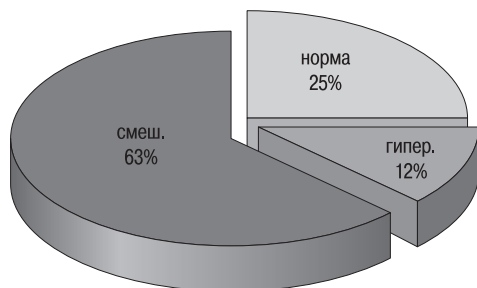


рис. 2: УЗ-структура большеберцового нерва при ХВДП без вторичного аксонального повреждения, n=40.

таблица 1: Значения площадей окружности всех обследованных нервов при ХВДП, n=252.

| Площадь окружности, см <sup>2</sup> | Здоровые |       |       | Без аксонального повреждения |       |       | Со вторичным аксональным повреждением |       |       |
|-------------------------------------|----------|-------|-------|------------------------------|-------|-------|---------------------------------------|-------|-------|
|                                     | Медиана  | LQ    | UQ    | Медиана                      | LQ    | UQ    | Медиана                               | LQ    | UQ    |
| Срединного нерва                    | 0,09     | 0,07  | 0,10  | *0,11                        | 0,09  | 0,17  | *0,12                                 | 0,10  | 0,13  |
| Лучевого нерва                      | 0,066    | 0,055 | 0,077 | *0,066                       | 0,060 | 0,080 | *0,068                                | 0,062 | 0,080 |
| Локтевого нерва                     | 0,073    | 0,065 | 0,101 | *0,095                       | 0,067 | 0,116 | *0,106                                | 0,091 | 0,119 |
| Малоберцового нерва                 | 0,115    | 0,098 | 0,133 | *0,124                       | 0,100 | 0,141 | *0,104                                | 0,085 | 0,112 |
| Большеберцового нерва               | 0,237    | 0,204 | 0,301 | *0,373                       | 0,263 | 0,471 | *0,362                                | 0,312 | 0,448 |
| Седалищного нерва                   | 0,442    | 0,388 | 0,543 | 0,645                        | 0,504 | 0,756 | 0,6                                   | 0,55  | 0,66  |

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с группой контроля.

регистрировали смешанную эхогенность нерва за счет преобладания фасцикулярного компонента и снижения эхогенности (рис. 2).

В табл. 1 представлены значимые различия между площадью поперечного сечения срединного, лучевого, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой; при этом отмечалось их утолщение.

При сравнении значений и оценке корреляционной связи между площадью поперечного сечения нервов и продолжительностью заболевания (табл. 2, 3) статистически значимых различий не отмечено ( $p > 0,05$ ).

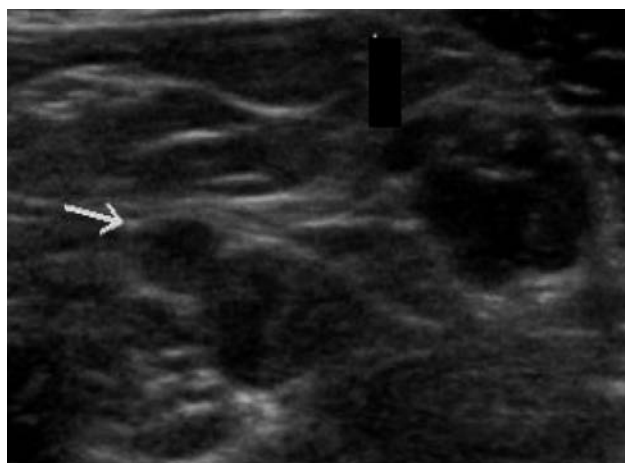


рис. 3: Ультразвуковая картина в В-режиме большеберцового и общего малоберцового нервов у пациента с ХВДП со структурными изменениями смешанного характера с расширением фасцикул неоднородной структуры с наличием зон повышенной эхогенности и утолщением контуров (указаны стрелкой).



таблица 2: Размеры площадей окружности нервов нижних конечностей в зависимости от продолжительности ХВДП, см<sup>2</sup>, n=252.

| Продолжительность заболевания |            | Седалищный нерв | Большеберцовый нерв | Общий малоберцовый нерв |
|-------------------------------|------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
|                               |            | Медиана         | Медиана             | Медиана                 |
| ХВДП                          | <4 месяцев | 0,547           | 0,338               | 0,115                   |
|                               | >4 месяцев | 0,547           | 0,309               | 0,107                   |
| Группа контроля               |            | 0,042           | 0,237               | 0,070                   |

таблица 3: Размеры площадей окружности нервов верхних конечностей в зависимости от продолжительности ХВДП, см<sup>2</sup>.

| Продолжительность заболевания |            | Срединный нерв | Лучевой нерв | Локтевой нерв |
|-------------------------------|------------|----------------|--------------|---------------|
|                               |            | Медиана        | Медиана      | Медиана       |
| ХВДП                          | <4 месяцев | 0,100          | 0,075        | 0,090         |
|                               | >4 месяцев | 0,100          | 0,064        | 0,095         |
| Группа контроля               |            | 0,090          | 0,067        | 0,073         |

## Обсуждение

Анализируя полученную в ходе работы ультразвуковую картину, следует отметить, что структурные изменения в периферических нервах при ХВДП выявляются в 100% случаев. Они характеризуются симметричностью, пролонгированностью и преобладанием смешанной экзогенности: расширением фасцикулярного компонента и утолщением эпинеуральных структур по сравнению с нормой. По результатам сравнения между группами больных с ХВДП без аксонального и со вторичным аксональным повреждением достоверных различий между площадью поперечного сечения срединного, лучевого, локтевого, большеберцового и малоберцового нервов не отмечалось, при этом по сравнению с нормой регистрировалось их значимое утолщение.

Наиболее выраженные структурные изменения отмечены в нервах нижних конечностей, в частности, в большеберцовом нерве. Вероятно, это связано с наиболее четко определяемой при УЗИ дифференцировкой интерстициального и фасцикулярного компонентов нерва [14]. При исследовании верхних конечностей в наибольшей степени отмечались изменения в локтевом нерве. Однако пролонгированность изменений локтевого нерва при ХВДП следует отличать от часто встречающегося кубитального туннельного синдрома, имеющего свои специфические морфоструктурные изменения, главный признак которого – локальность повреждения.

В клинической практике могут возникать трудности дифференциальной диагностики ХВДП и других приобретенных полиневропатией, поскольку, вероятно, в основе морфологических изменений имеет место смешанный аксонально-демиелинизирующий процесс. По характеру УЗ-изменений периферических нервов ХВДП близка к наследственной моторно-сенсорной невропатии 1А типа. Однако отягощенная наследственность, длительное медленно прогрессирующее течение болезни, деформация

стоп свидетельствуют в пользу наследственной формы невропатии. В отличие от синдрома Гийена-Барре морфоструктурные изменения периферических нервов при ХВДП выражены в наибольшей степени. При острой воспалительной демиелинизирующей невропатии выявляемые подобные морфоструктурные изменения отмечаются, по нашим данным, не ранее 15 дней от начала заболевания. Надо отметить, что в зарубежной литературе не встречаются данные о морфоструктурных изменениях нервов при разных сроках продолжительности ХВДП.

Специфической морфоструктурной ультразвуковой картины при ХВДП нет. Однако характер распространенности и его особенности (симметричность, пролонгированность) при УЗИ оказывают помощь в дифференциальной диагностике со следующими заболеваниями: туннельными невропатиями, характеризующимися уплощением нервов в типичных анатомических местах сужений; мультифокальной моторной невропатией, характеризующейся мозаичностью и сегментарностью структурных изменений периферических стволов; опухолевым поражением.

В нашей практике был случай, когда у пациента с правильным диагнозом «травматическое повреждение малоберцового нерва» при УЗИ выявлялись морфоструктурные пролонгированные симметричные изменения этого нерва, послужившие основанием для исследования других нервов. В результате была получена УЗ-картина полиневритического синдрома. При дообследовании больного (ЭМГ, клиничко-лабораторные исследования) подтвердилось наличие ХВДП.

Особенность выявляемой УЗ-картины позволяет проводить дифференциальную диагностику между мононевропатиями и полиневропатиями; это особенно актуально в случае невозможности проведения нейрофизиологических исследований или МРТ.

Нами отмечено, что площадь поперечного сечения исследованных нервов у больных с ХВДП не коррелирует со степенью давности патологического процесса. Похожие данные были получены зарубежными исследователями [8]. Так, при проведении динамического ультразвукового наблюдения в течение 2 лет пациентки с 10-летним анамнезом ХВДП отмечались выраженные морфоструктурные пролонгированные изменения утолщенных нервов, несмотря на длительный период ремиссии и отсутствие парезов. Таким образом, применение ультразвукового метода как мониторинга состояния периферических нервов при ХВДП нецелесообразно.

## Заключение

Ультразвуковая картина при ХВДП характеризуется симметричным пролонгированным утолщением периферических нервов.

Комплексное обследование пациентов, наряду с традиционной ЭМГ включающее УЗИ нервов, позволит сократить сроки постановки диагноза и своевременно начать лечение. Очевидной является необходимость дальнейшего проведения сравнительных исследований для уточнения диагностической значимости УЗИ в постановке диагноза и дифференциальной диагностике полиневропатий.

## Список литературы

1. Ковальчук М.О., Калинин А.Л. Синдром беспокойных ног: патогенез, диагностика, лечение. Обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2013; 3: 8–19.
2. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Синдром Гийена-Барре: клиника, диагностика, лечение. МедПРЕСС, 2011; 200.
3. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов (обзор литературы и собственные данные). Нервно-мышечные болезни 2013; 1: 26–33.
4. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2013; 1 (7): 4–11.
5. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А., Меркулова Д.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с острым началом и дыхательной недостаточностью. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 1: 40–44.
6. Duggins A.J., McLeod J.G., Pollard J.D. et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain 1999; 122: 1383–1390.
7. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. EFNS/PNS Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the EFNS and the PNS – First revision. Joint task force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst-2010; 15: 1–9.
8. Granata G., Pazzaglia C., Calandro P. et al. Ultrasound visualization of nerve morphological alteration at the site of conduction block. Muscle Nerve 2009; 40: 1068–1070.
9. Imamura K., Tajiri Y., Kowa H. et al: Peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy detected by ultrasonography. Intern Med 2009; 48: 581–582.
10. Matsuda M., Ikeda S., Sakurai S. et al: Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a postmortem pathological study. Muscle Nerve 1996; 19: 163–169.
11. Matsuoka N., Kohriyama T., Ochi K. et al: Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2004; 219: 15–21.
12. Mizuno K., Nagamatsu M., Hattori N. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. Muscle Nerve 1998; 805.
13. Padua L., Hobson-Webb L.D. Ultrasound as the first choice for peripheral nerve imaging? Neurology. 2013 Apr 30; 80 (18): 1626–1627.
14. Smith E.C., Hobson-Webb L.D., Massey E. Nerve ultrasound in motor conduction block: pre- and posttreatment findings. Muscle Nerve 2008; 38: 1369.
15. Taniguchi N., Itoh K., Wang Y. et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Ultrasound 2000; 28: 488–491.
16. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normal and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. Muscle Nerve 2009; 40: 960–966.

## Ultrasound neuroimaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

N.B. Vyitsik, N.A. Suponeva, A.O. Chechetkin, M.A. Piradov, **Z.A. Suslina**

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

**Keywords:** ultrasound of peripheral nerves, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), symmetrical and prolonged changes of nerve morphology.

We present the results of ultrasound study of 21 patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). In 100% cases were observed changes of the ultrasound structure of peripheral nerves. The ultrasound abnormalities were most prominent in the peripheral nerves of lower extremities. The

changes of both tibial and ulnar nerves morphology seem to be the most valuable for the diagnostics. The cross-sectional area of nerves does not correlate with the duration of disease that hinders the performance of the ultrasound for the purpose of follow-up.

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

Супонева Н.А. – зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН;

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

Пирадов М.А. – и.о. директора ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома

М.М. Танащян, Л.А. Щепанкевич, С.В. Орлов, Н.Г. Теленкова, А.А. Шабалина, М.В. Костырева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);  
ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
кафедра клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ

*Проведен анализ собственных клинических и лабораторных наблюдений больных ишемическим инсультом (ИИ) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД 2) и «полного» метаболического синдрома (МС) в остром периоде заболевания. Исследовались клиническое состояние больных с оценкой по стандартизированным шкалам (NIHSS и SS), основные параметры гемореологии и гемостаза – агрегация тромбоцитов, бета-тромбоглобулин, тромбоцитный фактор-4, фактор фон Виллебранда (ФВ), агрегация и деформируемость эритроцитов. Выявлено, что нарушения углеводного обмена, занимающие центральное место в картине МС и СД 2, затрагивают все основные звенья гемореологии и гемостаза, способствуя нарушению функциональной активности тромбоцитов, эритроцитов и формированию эндотелиальной дисфункции. Эти изменения наряду с другими проявлениями патологии обмена ухудшают клиническую картину, а также являются существенным фактором неудач терапии и неэффективности лечения ишемического инсульта (длительный период регресса симптоматики, большая доля остаточной инвалидизации).*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сахарный диабет, метаболический синдром, гемореология, гемостаз, агрегация тромбоцитов, агрегация и деформируемость эритроцитов, эндотелиальная дисфункция.

**В** большинстве стран мира инсульт занимает первые строки в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности. В Российской Федерации сосудистые заболевания головного мозга стоят на втором месте среди причин смерти населения от болезней системы кровообращения (39%) и в целом (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения) [1, 7, 8, 12].

Среди основных причин развития ИИ можно выделить целый ряд состояний, способствующих раннему развитию, ускоренному прогрессированию и большей вероятности возникновения серьезных осложнений сосудистых заболеваний головного мозга. Существующая на сегодняшний день доказательная база свидетельствует о том, что нарушения углеводного обмена, а именно СД 2, усиливает выраженность проявлений ИИ и увеличивает вероятность его повторного возникновения в ближайшие 10 лет [13, 24].

Ведущую, а иногда и решающую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ИИ, играют нарушения гемореологии и гемостаза [9]. Они же, а также рано манифестирующая эндотелиальная дисфункция, являются важным звеном патогенеза основных осложнений СД 2 и МС, в том числе ИИ [10, 11]. Микроциркуляция в пораженном мозге, а следовательно, и течение инсульта, во многом зависит от активации клеток крови и эндотелия. Односторонность и взаимное потенцирование измене-

ний их морфофункциональных свойств при ИИ приводят к углублению расстройств на уровне микроциркуляции.

Представленная на современном этапе информация о состоянии различных параметров системы гемостаза и гемореологии при ИИ, развившихся на фоне СД 2, противоречива и требует уточнений [3, 4, 22–24]. В связи с высокой значимостью этих нарушений в патогенезе и прогнозе ИИ данная проблема сохраняет большую актуальность, что и обусловило **цель** нашего исследования.

## Объем и методы

Работа основана на анализе собственных клинических и лабораторных наблюдений больных ИИ на фоне СД 2 и «полного» МС в остром периоде заболевания.

В исследование были включены 188 чел. (средний возраст  $60,2 \pm 4,2$  лет), из которых 77 женщин ( $61,5 \pm 4,2$  лет) и 111 мужчин ( $58,3 \pm 3,2$  лет). Исследуемые были разделены на 4 группы. В I группу (основную) вошли больные, страдающие СД 2, с впервые развившимся ИИ, – 81 чел. (33 женщины, средний возраст  $60,7 \pm 1,8$  лет; 48 мужчин, средний возраст  $59,2 \pm 3,5$  лет). Во II группу (сравнения) были включены больные с впервые развившимся ИИ, не страдающие СД 2, основными сосудистыми факторами риска у которых были артериальная гипертензия и/или атеросклероз церебральных сосудов – 52 чел. (21 женщина, средний возраст  $64,2 \pm 2,1$  лет; 31 мужчина, средний возраст



таблица 1: Критерии диагностики метаболического синдрома (по классификации IDF, 2005 г.).

| Факторы риска  | Показатель                   |
|--|------------------------------|
| Абдоминальное ожирение (окружность живота)<br>Мужчины<br>Женщины | >94 см<br>>80 см             |
| Триглицериды   | >=1,7 ммоль/л (150 мг/дл)    |
| Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)<br>Мужчины<br>Женщины      | <0,9 ммоль/л<br><1,1 ммоль/л |
| Артериальное давление  | >=130/>=85 мм рт. ст.        |
| Глюкоза крови  | >=5,6 ммоль/л                |

Примечание: \* диагноз ставится при наличии трех и более факторов, однако абдоминальное ожирение рассматривается как основной критерий диагностики МС.

61,8±3,7 лет). В III группу (контроль 1) были привлечены 35 практически здоровых лиц, у которых в момент обследования отсутствовали признаки сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и группой сравнения (15 женщин, средний возраст 55,1±3,6 лет; 20 мужчин, средний возраст 54,7±2,8 лет). IV группу (контроль 2) составили 53 пациента с полной картиной МС (ожирение, СД 2, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия) в остром периоде ИИ. Среди них было 18 женщин (средний возраст 65±2,5 лет) и 35 мужчин (средний возраст 60±1,8 лет).

Верификация ишемического характера инсульта проводилась путем нейровизуализации с использованием КТ и МРТ головного мозга. Диагноз СД 2 подтверждался совместно с эндокринологом на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных. Для верификации МС были использованы критерии, предложенные Международной федерацией по сахарному диабету (International Diabetes Federation) (IDF) в 2005 г. (табл. 1).

Оценка клинической картины обследованных больных проводилась на основании выраженности основных синдромов, а также с применением стандартизированных шкал NIHSS [20] и Скандинавской шкалы [18] в начале наблюдения и на 21-е сутки от начала развития ИИ.

Всем больным проводилось лечение согласно действующим медико-экономическим стандартам. Исходя из основной цели исследования, у всех больных с ИИ оценивалось состояние гемореологии и гемостаза на 1-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки от начала развития заболевания.

Определялись следующие показатели функциональной активности тромбоцитов и эндотелия:

- агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина и аденозиндифосфата (АДФ) по методу G. Vom (Адр-АТ, АДФ-АТ);
- тромбоцитный фактор-4 (ПФ-4);
- β-тромбоглобулин (β-ТГ) (ELISA-метод);
- антиген к фВ.

Агрегация и деформируемость эритроцитов определялись на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе LORRCA. Для анализа агрегационных свойств эритроцитов использовались следующие показатели:

- амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов) (АА);
- индекс агрегации, отражающий скорость образования эритроцитарных агрегатов (ИА);
- скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов) (гамма-дис);
- время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков» (Тf);
- время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов (Тs).

Деформируемость эритроцитов определялась по предельному индексу деформируемости (ИД).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSSversion 11.5 for Windows. Достоверность результатов оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрических выборок. В работе приведены средние значения показателей ± стандартное отклонение (M±SD). Для установления зависимости между факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена (rho – r). Достоверно значимыми принимались значения при p≤0,05.

## Результаты

Проведенный нами анализ макрореологических характеристик крови показал, что исходные агрегационные свойства тромбоцитов были примерно одинаково повышенными у больных с ИИ как с СД 2, так и без него. Однако в динамике острого периода заболевания функциональная активность тромбоцитов значительно снизилась в группе больных без СД 2, в то время как у больных с СД 2 основные показатели, несмотря на тенденцию к снижению, остались повышенными (рис. 1).

Уровень β-тромбоглобулина у больных, страдающих СД 2, исходно составил 56,9±3,2 нг/мл. В течение первой недели он оставался на одном уровне, а к концу наблюдения снизился на 14%, составив 49,2±3,7 нг/мл. Аналогичным образом этот параметр изменялся в группе больных без сахарного диабета, однако уровень его снижения был более выражен – к концу наблюдения с 51,5± 4,7 нг/мл до 38,4±3,6 нг/мл, то есть почти на 25% (p<0,05).

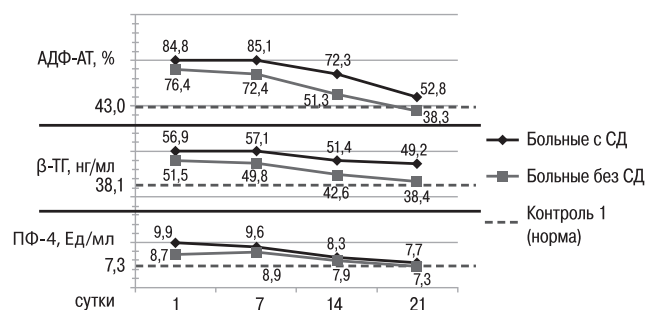


рис. 1: Основные параметры функциональной активности тромбоцитов в динамике ИИ у больных с СД 2 и без него.

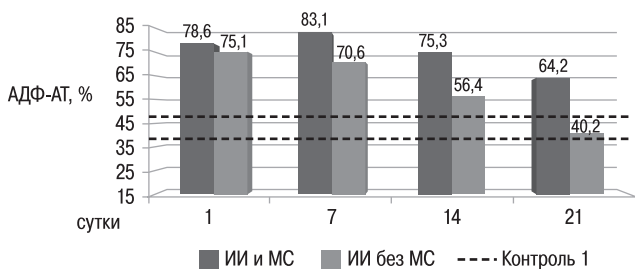


рис. 2: Агрегация тромбоцитов у больных с ИИ на фоне МС и без него.

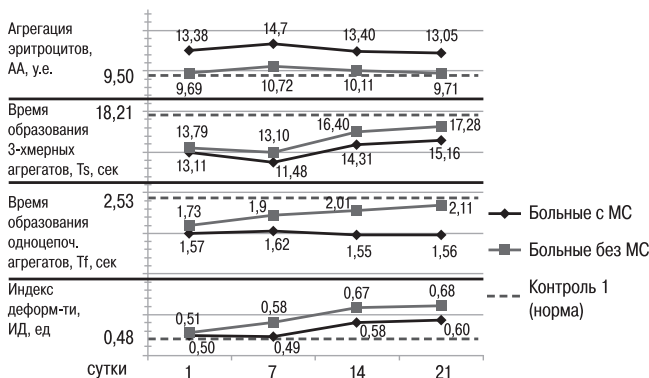


рис. 3: Показатели функциональных свойств эритроцитов в динамике ИИ у больных с МС и без него.

Концентрация пластинчатого фактора-4 у больных 1-й группы снизилась на 22% – с  $9,9 \pm 1,76$  Ед/л до  $7,7 \pm 1,50$  Ед/л, а у больных 2-й группы на 16% – с  $8,7 \pm 1,33$  Ед/л до  $7,3 \pm 1,01$  Ед/л.

Особый интерес представляло изучение показателей гемореологии и гемостаза у пациентов с полным МС, то есть с сочетанием СД 2, ожирением, артериальной гипертензией и дислипидемией.

Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ при приблизительно одинаковом исходном уровне к 14-м суткам достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась в группе больных без МС более чем на 45%, тогда как при наличии МС этот показатель уменьшился на величину вдвое меньше (рис. 2). Показатели Адп-АТ изменялись сходным образом.

Функциональные свойства эритроцитов – их агрегация и деформируемость – также отличались у больных в зависимости от наличия МС. Более того, их изменения в динамике заболевания на фоне проводимой унифицированной терапии оказались различными (рис. 3). В частности, амплитуда агрегации (AA), отражающая конечный размер эритроцитарных агрегатов, в течение всего наблюдения была достоверно выше у больных с МС. Примечательно, что в этой группе больных данный показатель превышал норму (до 10 у.е.) и составлял  $13,4 \pm 1,7$  у.е., тогда как у больных без МС он оказался равен  $9,7 \pm 2,3$  у.е. На фоне проводимого лечения к 7-м суткам амплитуда агрегации несколько увеличилась у всех пациентов – как с МС, так и у больных без МС – приблизительно на 10%. К 21-м суткам течения ИИ этот параметр возвращался к исходной величине.

Показатель времени образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов в виде «монетных столбиков» Tf в течение

всего периода наблюдения был ниже нормы (2,5 с) у всех больных. Изначально у больных с МС он составлял  $1,57 \pm 0,22$ , а у больных без МС –  $1,73 \pm 0,16$ . В дальнейшем у больных с МС этот показатель оставался примерно на одинаковом уровне, тогда как у больных без МС он вырос к 7-м суткам на 10%, к 14-м суткам – на 16%, а к 21-м суткам – на 22%.

Величина времени образования прочных трехмерных агрегатов Ts изменялась следующим образом: к 7-м суткам отмечалось снижение на 13% и 5% соответственно у больных с МС и без МС, а в дальнейшем отмечался рост этого показателя, более выраженный в группе больных без МС. Так, к 21-м суткам на фоне МС он вырос на 15%, а без МС – на 25%.

Деформируемость эритроцитов, определяемая предельным индексом деформируемости, у всех обследованных больных находилась в области минимальных значений нормы и составляла на фоне МС  $0,50 \pm 0,03$ , а без него –  $0,51 \pm 0,04$ . В группе больных с МС к 7-м суткам деформируемость эритроцитов не претерпела сколько-нибудь существенных изменений, индекс деформируемости оказался равен к концу острейшего периода ИИ  $0,49 \pm 0,05$ . К 21-м суткам от начала ИИ этот показатель повысился на 20%, составив  $0,60 \pm 0,03$ . У больных без МС к 7-м суткам заболевания уже отмечалось повышение деформируемости эритроцитов на 14% – до  $0,58 \pm 0,03$ . К 21-м же суткам этот показатель вырос на 33%, составив  $0,68 \pm 0,05$ . Полученные данные свидетельствуют о том, что к концу острого периода деформируемость эритроцитов в обеих группах больных улучшалась, но у больных с МС в меньшей степени.

Наряду с форменными элементами крови (тромбоцитами и эритроцитами) еще одним важным действующим регулятором гемореологических и гемостазиологических взаимоотношений является эндотелий сосудов [2, 6]. Одним из маркеров степени нарушения функции эндотелия является фактор ФВ – гликопротеин плазмы крови, связывающий субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор GP Ib/IX и, таким образом, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [15]. Проведенное нами исследование выявило повышенную активность ФВ у всех обследованных пациентов, более выраженную у лиц с СД 2. При этом на протяжении всего острого периода ишемического инсульта отмечалось его нарастание (соответственно на 10% у больных с СД 2 и на 12% у больных без СД). Это указывает на патологическую активацию эндотелия за счет его большего повреждения у подобных пациентов и в свою очередь спо-

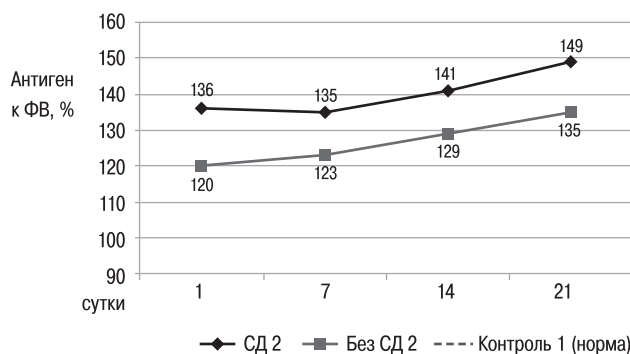


рис. 4: ФВ (%) у больных с ИИ на фоне СД 2 и без него.

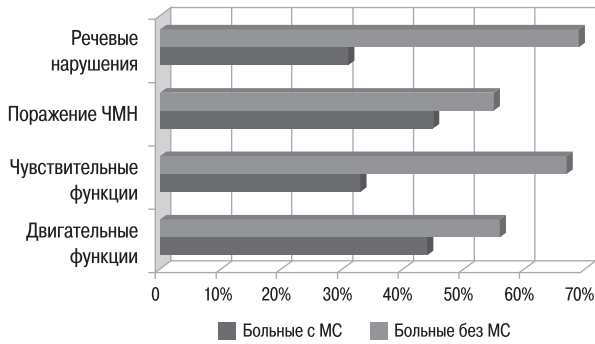


рис. 5: Регресс клинических проявлений ИИ у больных с МС и без него (на 21-е сутки ИИ).

таблица 2: Объективная оценка симптоматики у обследованных больных в динамике.

|            | NIHSS   |           | Скандинавская шкала |           |
|------------|---------|-----------|---------------------|-----------|
|            | ИИ с МС | ИИ без МС | ИИ с МС             | ИИ без МС |
| 1-е сутки  | 4       | 4         | 45                  | 48        |
| 21-е сутки | 2       | 1         | 54                  | 58,5      |

собствует дальнейшему прогрессированию и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (рис. 4).

При сопоставлении клинической картины по степени выраженности неврологических нарушений у пациентов с МС и без него оказалось, что течение ИИ у больных без МС более благоприятно. Проведение унифицированной схемы лечения, включавшей антитромботическую, вазоактивную и нейрометаболическую терапию в течение 3 недель, сопровождалось более значительным уменьшением неврологической симптоматики у больных без МС (рис. 5). Так, выраженное уменьшение двигательных расстройств наблюдалось в большинстве случаев у пациентов без МС. При этом у тех больных, у которых отмечалось полное восстановление моторных функций (12% всех обследованных), МС не было. Парез нижней мимической мускулатуры значительно уменьшился у больных с МС и без него (45% и 55% пациентов соответственно). Количество пациентов со значительным регрессом речевых нарушений без МС оказалось вдвое больше, чем на фоне МС. Среди пациентов со значительным улучшением чувствительной симптоматики МС был менее чем у 30% больных, среди пациентов с частичным восстановлением – у 44%. Положительная динамика вестибуло-мозжечковых расстройств отмечалась в равной степени у больных с МС и без него. Другие неврологические расстройства не претерпели существенных изменений.

На лучшее восстановление нарушенных функций у больных без МС указывает и объективная оценка по Скандинавской шкале инсульта и шкале NIHSS. При примерно одинаковом исходном уровне во всех группах к концу наблюдения у больных с МС оценка по Скандинавской шкале составила  $54 \pm 6$  баллов, а по шкале NIHSS –  $2 \pm 1$  балла, тогда как в группе больных без МС соответственно  $58,5 \pm 7,5$  баллов и  $1 \pm 0,5$  балл (соответственно  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

## Обсуждение

В настоящее время темпы роста и распространения различных нарушений углеводного и липидного обмена приобрели поистине угрожающий характер, в связи с чем СД и МС по праву называются современной неинфекционной пандемией. Во многом это связано с различными социальными, экономическими показателями – изменением характера труда, образа жизни и питания населения. В последнее время отмечается положительная тенденция со стороны медицинского сообщества, ряда общественных и политических институтов к популяризации здорового образа жизни и различных мероприятий, снижающих риск развития обменных нарушений. Тем не менее заболеваемость сахарным диабетом и сопутствующими ему другими проявлениями МС остается угрожающе высокой, а возраст больных с развившимися серьезными осложнениями, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, значительно молодеет.

В нашем исследовании показано, что нарушения углеводного обмена, занимающие центральное место в картине МС и СД 2, затрагивают все основные звенья гемореологии и гемостаза, приводя к нарушению функциональной активности тромбоцитов, эритроцитов и формированию эндотелиальной дисфункции.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о том, что в условиях нарушенного углеводного обмена меняются функциональные свойства тромбоцитов в сторону повышения их агрегационной активности [4, 11, 13, 14, 19, 22, 23]. В частности, активность тромбоцитов в нашем исследовании оказалась значительно сдвинута в сторону активации процессов тромбообразования уже на фоне изолированного СД 2, а также при наличии полного МС. При этом, несмотря на проводимую интенсивную терапию, направленную на коррекцию гемореологических и гемостатических показателей, у больных с сопутствующим МС агрегационные характеристики тромбоцитов практически не претерпели изменений, в то время как у больных с СД 2 отмечена тенденция к их нормализации. Согласно другим параметрам функциональной активности кровяных пластинок ( $\beta$ -ТГ и ПФ-4), у пациентов с СД 2 также сохраняются более длительные и стойкие нарушения тромбоцитарного гемостаза.

Исходя из этого, можно высказать предположение, что по мере нарастания метаболических расстройств, включающих в себя не только нарушения углеводного, но и липидного обмена, артериальную гипертонию и др., антиромботический резерв форменных элементов крови также истощается. Можно высказать предположение, что нарушения гемореологии и системы гемостаза у больных, имеющих картину полного МС, носят более выраженный характер и приводят к более глубоким, зачастую необратимым, расстройствам микроциркуляции и изменениям в веществе головного мозга.

Таким образом, полный МС, так же как и СД 2, приводит к нарушениям функциональной активности тромбоцитов, делая их более ограниченными в способности реагировать на меняющиеся внешние условия, т.е. способствует формированию протромботического состояния.

Несмотря на то, что аналогичные процессы имеют место у всех больных с ИИ, на фоне СД и, тем более, МС форми-



руются патологические изменения, устойчивые к проводимой сосудистой и нейрометаболической терапии, так что после ее окончания большинство показателей возвращаются к исходным протромботическим уровням [4].

Как известно, эритроциты, составляющие большинство форменных элементов крови, вносят существенный вклад в состояние гемореологии. Их структурно-функциональные изменения, в том числе на фоне нарушений углеводного и липидного обмена, являются значимым звеном в формировании тромбогенного потенциала крови [5]. В нашем исследовании в течение 3-х недель после развития ИИ у всех пациентов отмечались изменения показателей агрегации эритроцитов, отражающие степень активации различных антиагрегационных механизмов в ответ на произошедшую сосудистую катастрофу и на проводимую гемокорректорную терапию. При этом отмечена большая успешность проводимой активной антитромботической терапии у пациентов без МС. Изменения микрореологических характеристик, имеющие место на фоне МС, препятствуют реакции эритроцитов на проводимое лечение, обуславливая его неэффективность. Этому в свою очередь также способствуют и обнаруженные нами более выраженные изменения деформируемости эритроцитов у лиц с МС, которые также хуже корригируются по сравнению с больными без МС.

Таким образом, микрореологические свойства крови у больных с ИИ в динамике заболевания имели однонаправленные изменения, но при наличии сопутствующего МС выявлялись большая скорость образования, размеры и прочность эритроцитарных агрегатов. Это также может быть значимым патогенетическим механизмом нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции. У больных с развившимся ИИ в условиях гипергликемического состояния ухудшаются функциональные свойства эритроцитов — как агрегационные, так и деформационные, что стимулирует тромбообразование и затрудняет микроциркуляцию. Увеличение числа ригидных эритроцитов в условиях повышения напряжения сдвига в стенозированных артериях может способствовать увеличению выброса из этих клеток активатора агрегации тромбоцитов АДФ и оказывать повреждающее действие на эндотелий артерий, особенно в микроциркуляторном русле, что будет способствовать дальнейшему повышению тромбогенного потенциала крови.

Еще одним важным фактором, регулирующим кровоток на уровне микроциркуляторного русла, является эндотелий, который, обладая определенной секреторной активностью, выделяет большое количество биологически-активных веществ. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми к воздействию различных патогенных факторов. Именно они первыми реагируют на активность свободных радикалов, высокое гидростатическое давление, гиперхолестеринемию и гипергликемию. Все перечисленные факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции, активации гемостатических реакций [9–11, 16, 21].

Со стороны эндотелия нами также обнаружены выраженные расстройства его функциональной активности у боль-

ных с ИИ. При этом на фоне МС, так же как и на фоне СД 2, дисфункция эндотелия достигает более глубокой степени, также уменьшая эффективность терапевтических мероприятий.

Таким образом, имеющийся СД 2, являясь одним из ключевых звеньев МС, у больных с ишемическим инсультом приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ухудшению основных гемореологических и гемостатических показателей. Следствием этого является усугубление протромботического состояния, обусловленное как нарушением функции тромбоцитов и эритроцитов, так и изменениями в эндотелии сосудистой стенки, в том числе на уровне микроциркуляторного русла.

Такие стойкие нарушения приводят к более выраженным повреждениям в веществе головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена.

В дополнение к вышесказанному можно отметить, что результаты нашего исследования позволяют сделать предположение об определенной стадийности развития нарушений гемореологии и системы гемостаза по мере прогрессирования метаболических изменений. Так, при изолированном сахарном диабете «ригидность» функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов в ответ на проводимую терапию менее выражена, чем при полном МС. Вероятно, что гемореологические и гемостатические нарушения усугубляются в зависимости от степени выраженности всех составляющих МС — как нарушений углеводного обмена, так и артериальной гипертензии, ожирения и т.д. Однако это предположение требует более детального изучения взаимосвязи отдельных компонентов МС и состояния крови.

## Заключение

Подводя итог нашего исследования, можно заключить, что СД 2 и МС, воздействуя на основные характеристики гемореологии и гемостаза, могут увеличивать вероятность возникновения ИИ. Кроме того, наличие этих тяжелых проявлений патологии обмена (липидного, углеводного и др.) значимым образом влияет на клиническую картину цереброваскулярного заболевания. Важным фактором неудач терапии, неэффективности лечения ишемического инсульта (длительный период регресса симптоматики, большая доля остаточной инвалидизации) также является присутствие СД 2 и МС. В связи с этим патогенетическое лечение больных ИИ с сопутствующим СД 2 и МС должно включать не только базисную терапию (антитромботические, гемангиокорректирующие и эндотелиопротекторные препараты [10, 17]), но и комплекс дополнительных мероприятий, направленных на коррекцию основных звеньев МС (гипогликемическая, антигипертензивная, гиполлипидемическая терапия). При этом контроль показателей гемореологии и гемостаза является основным и решающим залогом успеха в лечении ИИ у больных с сопутствующим МС.

## Список литературы

1. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции). *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2012; 6 (1): 6–13.
2. Домашенко М.А., Орлов С.В., Костырева М.В. и др. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения на фоне ИБС. *Сердце*, 2007; 5(7): 376–378.
3. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клинич. медицина* 2007; 1: 40–44.
4. Орлов С.В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Порядин Г.В. (ред.) Патофизиология гемореологии и микроциркуляции. М., РГМУ, 2007.
6. Попова В.Г., Суслина З.А., Танащян М.М. и др. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. вестник* 2007; 6: 10–14.
7. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012; 8 (2): 424–427.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое). *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2009; 3(3):4–11.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
10. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 11: 21–26.
11. Танащян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив* 2013; 10: 34–42.
12. Федеральная служба государственной статистики, отчет 2012 год, [www.gks.ru](http://www.gks.ru)
13. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. М.: МИА, 2012: 65–68.
14. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Пикалов И.В. и др. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* 2011; 1: 11–13.
15. Berkowitz S.D., Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. Von Willebrand Disease. In: *Coagulation and Bleeding Disorders. The Role of Factor VIII and von Willebrand Factor*. Ed. Zimmerman T.S., Ruggeri Z.M. New York: Marcel Dekker, 1989: 215–259.
16. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2013; 23: 168–175.
17. Ferroni P., Della-Morte D., Pileggi A. et al. Impact of statins on the coagulation status of type 2 diabetes patients evaluated by a novel thrombin-generation assay. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012; 26 (4): 301–309.
18. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke – background and study protocol. *Scandinavia Stroke Study Group. Stroke* 1985; 16: 885–890.
19. Mylotte D., Kavanagh G.F., Peace A.J. et al. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control. *Platelets.* 2012; 23 (6): 439–446.
20. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke Scale*. [http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH\\_Stroke\\_Scale.pdf](http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf)
21. Sena C.M., Pereira A.M., Seica R. Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease. *BiochimBiophysActa.* 2013; 1832 (12): 2216–2231.
22. Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E. et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am CollCardiol.* 2013; 62 (8): 667–676.
23. Wagenknecht L.E., Mayer E.J., Rewers M. et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Ann Epidemiol.* 2009; 5 (6): 464–72.
24. Zhu Z., Zhou H., Yu X. et al. Potential regulatory role of calsequestrin in platelet Ca(2+) homeostasis and its association with platelet hyperactivity in diabetes mellitus. *J ThrombHaemost.* 2012; 10 (1): 102–104.

## Hemorheology and hemostasis in stroke patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome

M.M. Tanashyan, L.A. Shchepankevich, S.V. Orlov, N.G. Telenkova, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva

*Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);  
Novosibirsk State Medical University*

**Keywords:** stroke, diabetes, metabolic syndrome, hemorheology, hemostasis, platelet aggregation, RBC aggregation and deformability, endothelial dysfunction.

We present results of clinical and laboratory evaluation of acute stroke patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome (MS). Neurological deficit was assessed with NIHSS and SSS, laboratory panel included primary characteristics of hemorheology and hemostasis: platelet aggregation, beta-thromboglobulin, platelet factor 4, Von Willebrand factor, RBC aggregation and deformability. We found that disturbances of carbohydrate

metabolism in patients with diabetes and MS affect all major pathways of hemorheology and hemostasis and lead to dysfunction of platelets, RBCs and endothelium. These changes along with the others metabolic abnormalities make an impact on clinical course of stroke and may significantly affect outcome due to the prolonged recovery and high rate of residual deficit.

**Контактный адрес:** Теленкова Надежда Григорьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-02, e-mail: Nadezhdatelenkova@mail.ru;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НЦН» РАМН;

Щепанкевич Л.А. – доц. каф. клинич. неврологии и алгологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Орлов С.В. – науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

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

Костырева М.В. – врач-лаборант лаб. гемореологии и гемостаза ФГБУ «НЦН» РАМН.



# Инфекционные факторы повреждения головного мозга при длительных бессознательных состояниях

Ю.И. Вайншенкер, И.М. Ивченко, В.А. Цинзерлинг, А.Д. Коротков, Л.А. Мелочева, Г.В. Катаева, С.В. Лапин, И.В. Нуралова, О.В. Хлопунова, Л.А. Березина, Л.Б. Кулешова, А.А. Вязовая, О.В. Калинина, С.В. Медведев

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН) (Санкт-Петербург);

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России;

Научно-методический центр по Молекулярной медицине ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Научно-исследовательский испытательный институт (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова  
Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург);

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора

В динамике проведены иммунологическое, инфектологическое и неврологическое обследования 32 пациентам (мужчин – 23, женщин – 9, 14–58 лет) в длительном бессознательном состоянии (ДБС) невоспалительной этиологии. Основная группа больных (18) получала лечение от маломанифестных инфекций (ММИ) и остальных выявленных возбудителей, контрольная группа (14) – только от банальной и нозокомальной микрофлоры. Маркеры воспалительного интрацеребрального ответа центральной нервной системы (ЦНС) определены у 88% (28/32) больных, выявлена их связь с *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови ( $p < 0,01$ ). Маркеры различных иммунопатологических васкулитов/васкулопатий – у 84% (27/32); отмечена тенденция их взаимосвязи с *Chlamydia spp.* по сравнению с другими ММИ. В ряде случаев клинические данные подтверждены морфологическими посмертными исследованиями. В основной группе больных при лечении ММИ регистрировали изменение структуры иммунопатологического синдрома и появление в ликворе и/или крови ранее недоступных для диагностики форм ММИ с дальнейшей санацией латентного воспалительного процесса. Это сопровождалось нейрофизиологическими признаками «разбалансировки» устойчивого патологического состояния с улучшением метаболизма головного мозга (ПЭТ). В контрольной группе указанных изменений не отмечено, ближайшие и отдаленные результаты лечения хуже. Полученные данные указывают, что у больных в ДБС невоспалительной этиологии в веществе и сосудах головного мозга развивается латентный воспалительный процесс с иммунопатологическим компонентом, ассоциированный с *Chlamydia spp.* и другими ММИ. Он служит фактором дополнительного повреждения, закрепляющим устойчивое патологическое состояние в ЦНС, что целесообразно учитывать при разработке тактики лечения этих больных.

**Ключевые слова:** вегетативное состояние, иммунопатологический процесс ЦНС, инфекции при иммунодефиците, хламидийная инфекция ЦНС, ПЭТ.

По существующим представлениям поражения ЦНС проявляются признаками иммунодефицита, связанного с нарушениями нейрогуморальной регуляции иммуногенеза. «Нейрогенный» иммунодефицит оказывает влияние на течение воспаления, развитие дистрофических и репаративных процессов в головном мозге, создавая замкнутый круг между ЦНС и иммунной системой организма [4, 7]. Иммунопатологические процессы в головном мозге при черепно-мозговой травме (ЧМТ), гипоксии и других невоспалительных повреждениях ЦНС ассоциируют с аутонейро-сенсibilизацией и «аутоагрессивным» поражением [4]. Вместе с тем известен ряд возбудителей ММИ, ассоциированных с иммунодефицитным состоянием, способных инфицировать вещество и сосуды ЦНС (хламидии, микоплазмы, вирусы группы герпеса и др.) [2, 9–12, 17, 19, 21–23]. Этих возбудителей выявляют при различных иммунопатологических заболеваниях (демиелинизирующих, васкулитах, васкулопатиях) в тех органах и тканях, где непосредственно реализуется иммунопатологический ответ, в связи с чем предполагают их участие в этой патологии [2, 9, 22, 25, 26]. Некоторые из них связывают с развитием нейродегенеративных процессов и апоптоза [12, 14, 19, 26].

Несмотря на имеющиеся предпосылки, у больных с тяжелыми последствиями невоспалительных повреждений ЦНС в длительных бессознательных состояниях (ДБС) возможность существования скрытых воспалительных процессов не учитывают. Их лечение складывается из мероприятий, направленных на восстановление функций ЦНС (нейрофармакологическое лечение, методы электро- и магнитостимуляции головного мозга и пр.) и симптоматической терапии (включая терапию банальной и нозокомальной микрофлоры) [3, 5, 6, 24].

**Цель исследования** – изучение иммунопатологических процессов, ассоциированных с ММИ в ЦНС, и их роли при посткоматозных ДБС невоспалительной этиологии.

## **Объект и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 32 пациентов (мужчин – 23 и женщин – 9, 14–58 лет), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации ИМЧ РАН в посткоматозном ДБС вследствие гипоксического или токсического поражения мозга (9 больных) и тяжелой ЧМТ (23) с 2007 по 2010 гг. Открытая ЧМТ – у 11 (оперированы 10) и закрытая ЧМТ – у 12 (опе-

рированы 10). Гнойно-септические осложнения раннего периода ЧМТ отмечались у 7 из 23 больных. К началу обследования продолжительность ДБС составляла от 3,5 месяцев до 2 лет, уровень сознания соответствовал вегетативному состоянию — у 25, малому сознанию — у 7 больных. До госпитализации в ИМЧ РАН все обследуемые проходили стационарное лечение в специализированных отделениях с целью улучшения уровня сознания. В исследование не включали пациентов, имевших в анамнезе иммунодефицитные и/или иммунопатологические заболевания. Таким образом, проводился ретроспективный анализ сплошной выборки пациентов, соответствовавших правилам включения и не попадавших под правила исключения.

В зависимости от проводимой в ИМЧ РАН терапии пациенты были разделены на две группы. Основная группа пациентов (18 из 32 больных) получала «целенаправленное» комплексное поэтапное лечение от всех выявленных, в том числе ММИ возбудителей, в первую очередь направленное на элиминацию хламидийной, мико(уреа)плазменной и патогенной бактериальной инфекции с учетом индивидуального подбора химиотерапевтических средств на перевиваемой культуре клеток. Лечение проводили по разработанным в ИМЧ РАН схемам и методам. Длительность одного курса лечения составляла не менее одного, но не более трех месяцев, что определялось по данным клинико-лабораторного исследования индивидуально в зависимости от разнообразия возбудителей и индивидуальной чувствительности последних к антимикробной терапии. В соответствии с правилами медицинской этики указанное дополнительное лечение от ММИ проводили пациентам при наличии информированного согласия на его осуществление. Это делало невозможным классический подход доказательной медицины рандомизированного разделения пациентов на основную и контрольную группы. В контрольной группе (14 из 32) проводили только стандартную антибактериальную терапию банальной и нозокомиальной микробиоты по клинической необходимости. Медикаментозное нейровосстановительное и, по показаниям, нейрохирургическое лечение проводились в обеих группах.

Хотя по вышеизложенным объективным причинам изначально расчет количества наблюдений не проводился, после получения результатов лечения в основной и контрольной группах мы определили необходимый размер выборки (численность одной группы) на основе комплексной оценки эффекта лечения. Для этого была использована таблица «Размеры выборки (численность одной группы) для достижения 80% мощности ( $\alpha=0,05$  двухсторонняя)», представленная в монографии С.Л. Плавинского [8]. С учетом интервалов таблицы мы считали эффект лечения в основной группе несколько уменьшенным (90%), а в контрольной, наоборот, завышенным (30%). Такому округлению соответствует размер одной группы, равный 13. Следовательно, размеры наших групп (18 и 14 пациентов) можно признать достаточными.

Все виды обследований проводили первично при госпитализации пациентов и повторяли на фоне и после противомикробной терапии через 1–1,5, 3 и 6 месяцев. Объем и повторность исследований определен протоколом ведения пациентов в ДБС в отделении реанимации ИМЧ РАН, принятым с разрешения комиссии по этике этого учреждения. Письменные информированные согласия были получены от всех пациентов до начала диагностических и лечебных мероприятий.

## Обследование включало три направления:

1. Иммунологическое исследование с выявлением маркеров иммунопатологических процессов: определение в ликворе и сыворотке крови олигоклонального IgG методом изоэлектрофокусирования в агарозном геле с последующим иммуоблоттингом (Helena Biosci, Великобритания), лямбда и каппа-свободных легких цепей (СЛЦ) Ig методом ИФА (Полигност, Россия), в сыворотке крови — антител к  $\beta 2$  гликопротеину I классов IgG, IgA, IgM методом ИФА (Euroimmun AG, Германия), антител к эндотелиальным клеткам (HUVES) методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) (Euroimmun AG, Германия), криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора (РФ) реакцией преципитации, антител к C1q фактору комплемента методом ИФА (Euroimmun AG, Германия), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) нефелометрическим методом, антинуклеарного фактора (АНФ) на Нер-2 клетках методом нРИФ.

Референтные значения исследуемых показателей: олигоклональные антитела в норме не определяются, лямбда-СЛЦ  $\leq 0,01$  мкг/мл, каппа-СЛЦ  $\leq 0,5$  мкг/мл, антитела к  $\beta 2$  гликопротеину I классов IgG, IgA, IgM  $< 10$  усл. ед./мл, антитела к эндотелиальным клеткам (HUVES)  $< 1:10$ , антитела к C1q фактору комплемента  $< 10$  усл. ед./мл, криоглобулины в виде криокрита в норме 0%, активности РФ ( $37^\circ$  и  $4^\circ$ )  $< 1:20$ , ЦИК  $< 56$  ед. оп. пл., АНФ  $< 1:40$ . Значения всех указанных показателей не зависят от возраста и пола пациентов.

2. Инфектологическое обследование с выявлением бактериальных, вирусных и иных ММИ в образцах ликвора, крови, соскобов со слизистых оболочек культуральным методом с определением чувствительности к антибактериальным препаратам на смешанной культуре клеток LLC-MK2 + ВИК-21 + L<sup>29</sup> и молекулярно-генетическими методами на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР, ПЦР-РТ); определение специфических антител к различным видам хламидий (ИФА) в образцах сыворотки крови и ликвора. Микроскопические исследования головного мозга (в 4 из 6 случаев закончившихся летально) проводились с изучением инфекционных поражений с использованием окраски ПАС, прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) парафиновых срезов с сывороткой к *Chlamydia trachomatis*.

3. Комплексное неврологическое исследование включало электроэнцефалографию (ЭЭГ), МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) головного мозга с исследованием энергетического метаболизма по скорости метаболизма глюкозы (СМГ). Состояние больных оценивали на фоне лечения (1–3 месяца) по Loewenstein Communication Scale (LCS) [13], отдаленные результаты (катамнез от 6 месяцев до 2 лет) — по Glasgow Outcome Scale [16].

Забор материала для инфектологического и иммунологического исследований осуществлялся одномоментно. Оценку психоневрологического статуса, ЭЭГ, ПЭТ проводили в течение ближайших суток до момента забора биологического материала.

Полученные данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Качественные данные описывались с помощью абсолютных частот и процентов, количественные — с помощью

средних стандартных квадратических отклонений, минимумов и максимумов.

Для сравнения частотных характеристик и выявления связей между бинарными переменными использовали критерии  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса и критерия Фишера; для анализа количественных переменных – критерии Манна-Уитни, Вальда, медианного  $\chi^2$ . Характеристики качества диагностического алгоритма (чувствительность, специфичность, диагностическая точность) оценивали по стандартным формулам доказательной медицины.

## Результаты

По объединенной группе больных (32) достоверной взаимосвязи между иммунным или инфектологическим статусом и характером первичного поражения головного мозга (ЧМТ или аноксическое/токсическое повреждение), характером ЧМТ (открытая или закрытая), гнойно-септическими осложнениями раннего периода ЧМТ, уровнем сознания пострадавших (вегетативное состояние или малое сознание) не выявлено. Приводим обобщенные результаты первичного исследования 32 пациентов.

Выявлены маркеры иммунопатологических заболеваний. Иммунологические признаки воспалительного интратекального ответа ЦНС определены у 88% (28/32) больных; в том числе: олигоклональный IgG (больше 10 полос) обнаружен у 12/32 (38%) больных, повышенный уровень лямбда СЛЦ в ликворе выявлен у 58% (18/31) пациентов в значении (среднее  $\pm$  стандартное отклонение)  $0,04 \pm 0,029$  мкг/мл (min 0,012 – max 0,13), каппа-СЛЦ в ликворе – у 16% (5/31) пациентов в значении  $1,47 \pm 0,82$  мкг/мл (min 0,55 – max 0,25).

Маркеры иммунопатологических васкулитов/васкулопатий выявлены у 84% (27/32) больных. Среди них: повышенный уровень антител к  $\beta 2$  гликопротеину I кл IgG наблюдался у 24% (7/29) обследованных в значении  $27,2 \pm 19,4$  усл. ед./мл (min 11,8 – max 71,9). Антитела к эндотелиальным клеткам (HUVES) обнаружены у 32% (10/31) больных в диапазоне 1:10 – 1:160, антитела к C1-q фактору комплемента – у 35% (11/31) пациентов в значении  $14,0 \pm 2,6$  усл. ед./мл (min 11,1 – max 16,0), ЦИК – у 40% (12/30) больных в значении  $103,0 \pm 46,2$  ед. оп. пл. (min 65,0 – max 198,0). Повышенный уровень криоглобулинов обнаружен у 18% (5/28) обследованных больных: у трех больных выявлен криокрит в значении  $4 \pm 5,2$  % (min 1 – max 10), у трех – РФ (37°) в титре 1:40 – 1:80, у одного – РФ (4) в титре 1:20. Кроме того, у 13% (4/32) больных АНФ также превышал допустимые значения, находясь в диапазоне 1:80 – 1:320.

У 69% (22/32) больных одновременно наблюдались лабораторные показатели иммунопатологических процессов в ЦНС и в сосудах. Кроме того, у больных наблюдалось «перекрестно» несколько маркеров, свидетельствующих о различных иммуоагрессивных поражениях (разные нозологические формы, поражение сосудов различного калибра).

## Инфекционный статус

У всех 32-х пациентов в моче и/или мокроте определялась банальная и/или нозокомиальная микрофлора. У всех 32-х

пациентов выявлены различные возбудители ММИ, определяемые в разных биологических материалах и различных сочетаниях. Преобладали *Chlamydia spp.*: культуральным и/или ПЦР методом они выявлялись у 56% (18/32) пациентов в образцах ликвора и у 56% (18/32) – в образцах крови при первичном исследовании и, дополнительно, у 16% (5/32) и 25% (8/32) соответственно – только при повторной диагностике или при аутопсии (такие формы мы назвали «завуалированными»). В обоих материалах (в крови и ликворе) с учетом «завуалированных форм» возбудитель был у 59% (19/32) пациентов. Специфические антихламидийные антитела в ликворе и сыворотке крови при первичном исследовании выявлены у 84% (27/32) пациентов: антитела к *C. trachomatis* – у 81% (26/32), к *C. pneumoniae* – у 66% (21/32), к *C. psittaci* – у 19% (6/32). У половины определялись антитела к 2 или 3 видам возбудителя. В сыворотке титр IgA колебался от 1:8 до 1:16, IgG – от 1:16 до 1:64, в ликворе суммарный титр колебался от 1:4 до 1:16.

В образцах ликвора и крови также были выявлены: *Mycoplasma spp.* – у 9% (3/32) и 9% (3/32) пациентов соответственно, *Ureaplasma spp.* – у 6% (2/32) и 9% (3/32), патогенные капсульные формы *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) – у 34% (11/32) и 28% (9/32). Среди вирусов группы герпеса в ликворе преобладал *Human herpes virus type 6* (*HHV-6*) – у 12% (4/32), в крови – *Epstein Barr virus* (*VEB*) и *Cytomegalovirus* (*CMV*) – у 23% (7/31) и у 12% (4/32) обследованных соответственно. *Candida spp.* определена у 7% (2/29) пациентов в ликворе. Все эти микроорганизмы значительно чаще определялись в образцах соскобов из носоглотки.

У всех пациентов различные ММИ возбудители определялись сочетано и иногда сосуществовали в разных ассоциациях в разных биологических материалах. Вместе с тем выявление *B. fragilis*, *HHV-6*, *VEB* и *CMV* в ликворе, крови, на слизистых носоглотки и конъюнктивы достоверно сочетались с присутствием в ликворе и/или крови *Chlamydia spp.*, включая первично «завуалированные» формы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера). Качество оценки наличия *Chlamydia spp.* по выделенному комплексу ассоциантов составило: чувствительность – 97,4%, специфичность – 40%, диагностическая точность – 90,7% (95% ДИ на основе углового преобразования Фишера составляет 78,4–98,1).

Также выявлена связь *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови с демиелинизирующим процессом ( $p < 0,01$ , точный критерий Фишера).



рис. 1: Микроскопические изменения ткани головного мозга. PAS-положительные тельца, сходные с *Chlamydia spp.* (x 1000).



Достоверной связи *Chlamydia spp.* с комплексом маркеров васкулитов/васкулопатий не обнаружено, но можно говорить о тенденции, наметившейся при сопоставлении с другими ММИ. По результатам морфологического исследования головного мозга (4 аутопсии) у всех погибших пациентов в головном мозге были выявлены тельца, сходные с *Chlamydia spp.* (рис. 1) и признаки распространенных васкулита и демиелинизации.

Следует отметить, что лабораторно и морфологически подтвержденный хронический инфекционно-воспалительный процесс, сопровождающийся иммунопатологическим компонентом, обычно не проявлялся на МРТ. В ликворе при наличии только ММИ типичных воспалительных изменений не отмечалось.

### Сопоставление данных динамических исследований и результатов лечения пациентов основной (целенаправленное лечение ММИ) и контрольной (стандартная антибактериальная терапия) групп

В основной группе в результате лечения (в первую очередь санация от *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* и *Candida spp.*) наблюдалось не только исчезновение указанных, но и значительное уменьшение остальных ММИ – в отличие от пациентов группы контроля, у которых спектр ММИ существенно не менялся. Выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) различие этих изменений в динамике между основной и контрольной группами. В процессе лечения у больных основной группы наблюдались случаи перехода «завуалированных» *Chlamydia spp.* и других патогенов в «открытые» для культурального и/или ПЦР методов диагностики формы. В отличие от пациентов группы контроля, у которых при массивном воздействии на банальную бактериальную микробиоту наблюдался переход *Chlamydia spp.* в «завуалированную» форму. Эти эффекты лечения были достоверно ( $p < 0,05$ ) различными.

Исследованные маркеры иммунопатологических процессов по результатам лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) различались. У пациентов основной группы они нормализовались, в отличие от контрольной группы, в которой нормализации не отмечалось. Следует отметить, что у больных основной группы иммунопатологический синдром регрессировал не сразу. В процессе поэтапного лечения ММИ «структура» синдрома или менялась (значения одних маркеров нормализовались или увеличивались, других – становились патологическими), что отмечалось при появлении ранее «завуалированных» форм чаще *Chlamydia spp.*, или значения маркеров не изменялись, или постепенно уменьшались.

Изменение психоневрологического статуса по группам при сравнении ближайших результатов лечения (1–3 месяца) достоверно ( $p < 0,05$ ) различались: у пациентов основной группы отмечалось преимущественное улучшение сознания и коммуникативной активности. Прирост по шкале LCS в основной группе составил  $18,9 \pm 13,0$  баллов (от 7 до 65 баллов), а в контрольной был не только прирост, но и снижение  $-0,2 \pm 12,9$  баллов (от -24 до 24 баллов), что наглядно демонстрируется на рис. 2А. Достоверное ( $p < 0,01$ ) значимое улучшение отмечалось со стороны таких показателей шкалы LCS, как двигательная реактивность, зрительные и слуховые функции. Улучшение коммуникативной активности достоверно ( $p < 0,05$ ) сопровождалось соответствующими нейрофизиологическими перестройка-

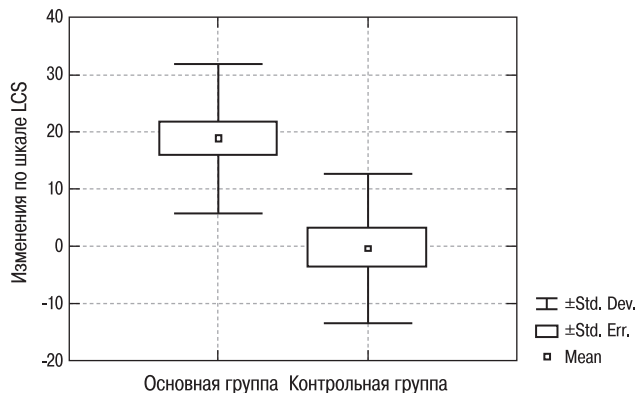


рис. 2А: Изменение уровня сознания и коммуникативной активности (по LCS) у больных в ДБС за 1–3 месяца лечения в зависимости от варианта лечения по группам.

По оси ординат: изменение (динамика) по LCS за 1–3 месяца лечения относительно исходной оценки состояния пациентов.

LCS [12]: 100-балльная система оценки, оптимальный результат – 100 баллов. По оси абсцисс: основная группа (18 больных) – «целенаправленное» комплексное поэтапное лечение от всех выявленных, в том числе маломанифестных инфекционных возбудителей; контрольная группа (14 больных) – антибактериальная терапия банальной и нозокомиальной микробиоты по клинической необходимости.

±Std Dev. – стандартное отклонение;

±Std Err. – ошибка определения среднего;

Mean – среднее значение.

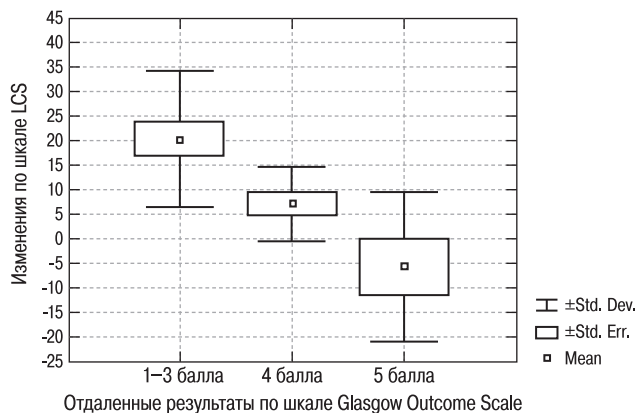


рис. 2Б: Отдаленные результаты лечения 32 больных в ДБС (Glasgow Outcome Scale) в зависимости от изменений коммуникативной активности LCS, наблюдавшихся в ходе лечения.

По оси ординат: изменение (динамика) коммуникативной активности пациентов относительно исходной оценки их состояния по шкале LCS за 1–3 месяца лечения не зависимо от варианта терапии по группам.

LCS [12]: 100-балльная система оценки, оптимальный результат – 100 баллов. По оси абсцисс: отдаленные (от 6 месяцев до 2 лет) результаты лечения 32 пациентов в ДБС по Glasgow Outcome Scale; результаты в 1 балл, 2 балла и 3 балла объединены.

Glasgow Outcome Scale [15]: 1 балл – хорошее восстановление, 2 балла – умеренная инвалидизация, 3 балла – грубая инвалидизация, 4 балла – вегетативное состояние, 5 баллов – смерть.

±Std Dev. – стандартное отклонение;

±Std Err. – ошибка определения среднего;

Mean – среднее значение.



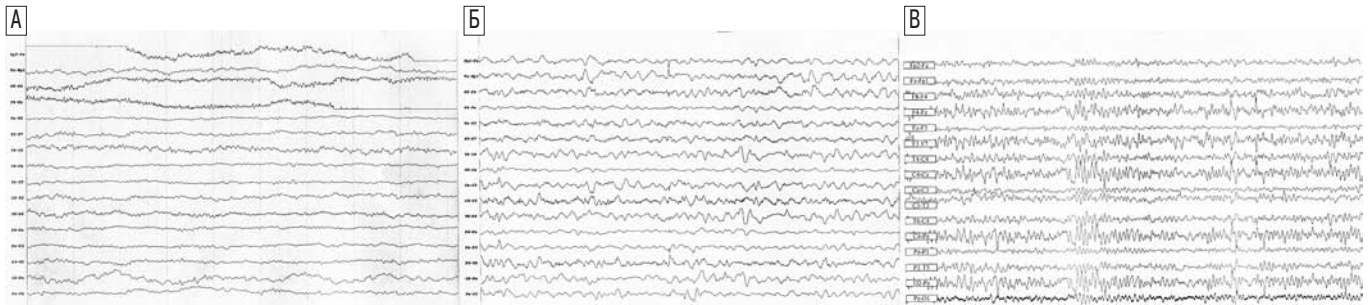


рис. 3: Динамика ЭЭГ у больной Л. в постгипоксическом ДБС при целенаправленной терапии маломанифестных инфекций. Объяснение в тексте.  
А – исходно; Б – через 3 недели от начала лечения; В – через 4 месяца от начала лечения (1,5 месяца после завершения лечения).

ми. Например, на ЭЭГ в случаях исходно низкой биоэлектрической активности (БЭА) в ходе лечения регистрировались ее временное ухудшение в виде появления быстрых форм активности с последующей тенденцией к нормализации. Положительная динамика коммуникативной активности по шкале LCS достоверно ( $p < 0,05$ ) сопровождалась улучшением энергетического метаболизма мозга (скорости метаболизма глюкозы) в отдельных областях его снижения по данным ПЭТ.

При оценке отдаленных результатов лечения 32 пациентов (по данным анамнеза от 6 месяцев до 2 лет, Glasgow Outcome Scale), выявлено, что отдаленные результаты также сохранялись достоверно ( $p < 0,05$ ) лучшими у пациентов, имевших за 1–3 месяца лечения прирост (положительную динамику) показателей по шкале LCS, (рис. 2Б). Это свидетельствует в пользу «продленного» клинического эффекта от санации ММИ в ЦНС, так как «ближайшая» положительная динамика по шкале LCS была достоверно лучше в основной группе пациентов (рис. 2А).

В качестве иллюстрации эффекта целенаправленной санации ММИ (основная группа) приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Л., 27 лет, постгипоксическое ДБС (вегетативное состояние) 6 месяцев, до госпитализации в ИМЧ РАН

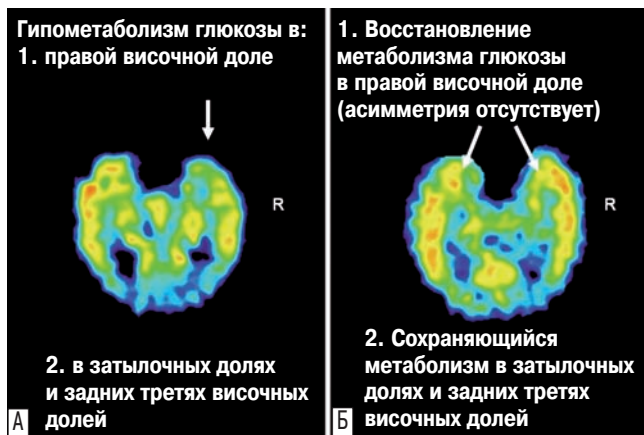


рис. 4: Изменение метаболизма глюкозы в головном мозге по данным ПЭТ у больной Л. в постгипоксическом ДБС при целенаправленной терапии маломанифестных инфекций. Объяснение в тексте.

А – исходно; Б – через 4 месяца от начала лечения (1,5 месяца после завершения лечения).

получала фармако-нейровосстановительное и симптоматическое лечение.

*При первичном обследовании:* состояние пациентки по LCS оценивалось в 18 баллов; выявлены: олигоклональный IgG и ламбда-свободные легкие цепи в ликворе, *S. pneumoniae* и *B. fragilis* в ликворе и крови, *HHV-6* в крови. На ЭЭГ (рис. 3А) регистрировалась низкоамплитудная БЭА с амплитудой 5–10 мкВ. При ПЭТ выявлен гипометаболизм глюкозы в правой височной доле, а также в затылочных долях и задних третях височных долей (рис. 4А).

Через 3 недели целенаправленного лечения состояние пациентки по LCS стало 30 баллов. На ЭЭГ (рис. 3Б) – выросла амплитуда БЭА, увеличились выраженность медленной активности тета и дельта диапазона во всех отведениях, появилась epileptiformная активность, преимущественно в правой височной и височно-затылочной областях.

Через 4 месяца от начала наблюдения (1,5 месяца после завершения лечения) состояние пациентки по LCS составило 42 балла. Инфекционные возбудители и маркеры иммунопатологических процессов в ликворе и крови не определялись. На ЭЭГ (рис. 3В) исчезла медленная активность, появился достаточно выраженный альфа-ритм 11 Гц. Деформированные комплексы epileptiformной активности больше отмечены от правой височно-теменной области. По данным ПЭТ (рис. 4Б) выявлено улучшение: увеличение скорости метаболизма глюкозы в правой височной доле.

Через 8 месяцев: инфекционные возбудители и маркеры иммунопатологических процессов в ликворе и крови не обнаружены.

### Обсуждение

У больных в посткоматозных ДБС невоспалительной этиологии (ЧМТ, гипоксия, метаболические нарушения) и без иммунных заболеваний в анамнезе, маркеры демиелинизирующего процесса и/или различных васкулитов и васкулопатий допустимо соотносить с реакцией организма на поврежденную нервную/сосудистую ткань [4]. Однако, поскольку выявляемый иммунопатологический синдром перекрестно включает маркеры различных заболеваний (нередко по отдельности расцениваемых как аутоиммунные), а изменение и последующая нормализация его показателей происходила на фоне санации от ММИ, логично предположить их значимую связь. Установленный факт,

что на фоне элиминации ММИ, протекающих со скрытым воспалительным процессом с вовлечением иммунопатологического компонента, наряду с положительной динамикой неврологического статуса отмечалось улучшение энергетического метаболизма головного мозга (по данным ПЭТ), а также результаты морфологических исследований могут служить доказательством реализации этих процессов в ЦНС (вероятно, параллельно с другой локализацией). На основании частой встречаемости ММИ с латентными воспалительными процессами и иммунопатологическим компонентом в ЦНС при невоспалительных ДБС, мы предполагаем закономерность этой патологии при длительной болезни мозга.

Изучается возможная роль ММИ в развитии рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, иммунопатологических заболеваний сосудов, атеросклероза и других заболеваний [2, 9, 12, 14, 19, 22, 25, 26]. Возражения отдельных авторов против участия ММИ (в частности, *S. pneumoniae*) в развитии церебральной патологии во многом обусловлены или низкой частотой их выявления в ликворе и других биологических материалах с помощью метода ПЦР, или, напротив, их выявлением при различных патологических процессах [18, 20, 26]. Так, по нашим наблюдениям, у больных в ДБС инфицированность *S. pneumoniae* (66% серопозитивных пациентов) сопоставима с результатами ряда исследований по рассеянному склерозу (47–100%) и церебрососудистым заболеваниям (до 46,6%) [26]. Нами выявлены прямая достоверная связь между наличием *Chlamydia spp.* в ликворе и/или крови и демиелинизирующим процессом в ЦНС и тенденция связи с сосудистой патологией. Однако в половине случаев мы определяли микст-хламидийную инфекцию, чаще выявляли *S. trachomatis* (81% серопозитивных пациентов) и, кроме того, диагностировали комплекс других инфекционных патогенов. Это в настоящее время затрудняет проведение сопоставлений.

Предположительно *Chlamydia spp.* длительно персистирует [10] в клетках «здорового организма», что возможно вследствие бессимптомного перинатального инфицирования и перенесенных респираторных заболеваний. Затем, на фоне повреждения вещества и сосудов головного мозга, стресса, иммунодефицита, прогрессирующего нейродистрофического синдрома и других причин происходит активация патогена. Возможно, развитие иммунопатологических процессов затрудняет выход возбудителя из инфицированной клетки. Возможно, такое недоступное для диагностики культуральным и/или ПЦР методами «завуалированное» состояние *Chlamydia spp.* является хроническим и часто встречающимся при иммунопатологическом синдроме, что может объяснить неоднозначность литературных данных. При этом появление определяемого культуральным и ПЦР методами возбудителя можно рассматривать как обострение заболевания, которое связано с тяжелыми поражениями головного мозга у наших пациентов.

Полученные результаты указывают на то, что при диагностике ММИ в ЦНС (особенно *Chlamydia spp.* и ее «завуалированных» форм) целесообразно ориентироваться не только на определение самого возбудителя и/или его микробных ассоциантов, но и на выявление «перекрестного» иммунопатологического синдрома.

По современным представлениям нейрофизиологии «выход» пациента из ДБС (вегетативного, малого) на более высокий уровень сознания реализуется при «разбалансировке» устойчивого патологического состояния (УПС)

мозга (Н.П. Бехтерева), сформировавшегося в головном мозге под воздействием первичного повреждающего фактора (травма, гипоксия) и затем закрепившегося под воздействием других факторов повреждения в ходе болезни мозга [1, 3].

Нейрофизиологические и неврологические признаки, наблюдаемые при выходе пациентов из вегетативного состояния на более высокий уровень сознания при различных методах непосредственного воздействия на структуры ЦНС [5, 6, 24], оказались сопоставимы с полученными нами в ходе целенаправленного лечения ММИ у больных основной группы. В процессе лечения нами наблюдались нейрофизиологические признаки дестабилизации УПС, такие как возникновение патологических форм БЭА головного мозга при улучшении уровня сознания пациентов, когда область «раздражения» на ЭЭГ в дальнейшем проявилась областью восстановления энергетического метаболизма (по ПЭТ), показанные на клиническом примере. Следует отметить, что соотносимо «дестабилизировались» клинико-лабораторные показатели (появление в ликворе и крови ранее «завуалированных» возбудителей и временное усугубление иммунопатологического синдрома). Факт, что улучшение уровня коммуникативной активности сопровождалось улучшением энергетического метаболизма мозга в отдельных областях его снижения (по ПЭТ), соответствует признакам «разбалансировки» УПС мозга больных в ДБС [3]. Клиническим подтверждением того, что ММИ-воспалительные процессы служат дополнительным повреждающим фактором, «закрепляющим» УПС мозга при ДБС служат ближайшие результаты лечения (улучшение психоневрологического статуса у больных, получавших целенаправленное лечение от ММИ – основная группа – по сравнению с группой контроля), и прямая связь этих результатов с отдаленными результатами (по данным катамнеза). Очевидно, что многие аспекты проблемы требуют своего дальнейшего изучения.

Учитывая динамику результатов ПЭТ исследования у больных основной группы, следует отметить, что ПЭТ с оценкой энергетического метаболизма, вероятно, может применяться как ориентировочный метод визуализации латентных инфекционно-воспалительных процессов. Это представляется важным, поскольку МРТ для этой патологии оказалась не достаточно информативной. Однако это предположение также требует дальнейшего изучения и сопоставлений.

## Вывод

У больных в посткоматозном ДБС невоспалительной этиологии в веществе и сосудах головного мозга развивается латентный воспалительный процесс с иммунопатологическим компонентом, ассоциированный с *Chlamydia spp.* и другими ММИ. Он служит фактором дополнительного повреждения, закрепляющим устойчивое патологическое состояние ЦНС, что целесообразно учитывать при разработке тактики лечения этих больных.

Выражаем благодарность доценту Северо-Западного Государственного медицинского университета О.А. Клиценко за участие в статистическом анализе результатов.

Работа поддержана программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

## Список литературы

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг. 2 изд. перераб и дополн. Л.: Наука, 1988.
2. Вайншенкер Ю.И., Ивченко И.М., Нуралова И.В. и др. Хроническая хламидийная инфекция как причина демиелинизации и васкулита центральной нервной системы. Некоторые аспекты диагностики. Вестник СПб университета Серия 11 Медицина 2009; 1: 91–98.
3. Вайншенкер Ю.И., Ивченко И.М., Коротков А.Д. и др. Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния. Физиология человека 2010; 1: 138–141.
4. Горбунов В.И. Иммунные нарушения. В кн: Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. (ред.) Нейротравматология справочник. М.: ИПЦ Вазар-ферро, 1994: 78–80.
5. Климаш А.В. Чрезликовная электростимуляция головного мозга у больных с посттравматическим вегетативным статусом (теоретические предпосылки, предварительные результаты). Вopr. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2009; 4: 36–42.
6. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: диагностика, интенсивная терапия, прогнозирование исхода: Автореферат дисс. ...канд. мед. наук. СПб, 2004.
7. Лисяный Н.И., Руденко В.А., Маркова О.В. и др. Системные и регионарные нейроиммунные процессы при очаговых поражениях ЦНС. Физиология человека 2000; 1: 92–99.
8. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2005.
9. Серопегин А.Д., Одинак М.М., Михайленко А.А. Хламидийные поражения нервной системы. Военно-медицинский журнал 2006; 11: 36–41.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): рук. для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2002.
11. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2005.
12. Balin B.J., Appelt D.M. Role of infection in Alzheimer's disease. J Am Osteopath Assoc. 2001; 101: 1–6.
13. Borer-Alafi N., Gil M., Sazbon L., Korn C. Loewenstein Communication Scale for the minimally responsive patients. 2002; 16: 593–609.
14. Byrne G.I, Ojcius D.M. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. Nat Rev Microbiol. 2004; 2: 802–808.
15. Clark D. Human Herpesvirus Type 6 and Multiple Sclerosis. Herpes. 2004; 11: 112A–119A.
16. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: practical scale. Lancet. 1975; 1: 480–484.
17. Levitt D., Danen R., Levitt P. Selective infection of astrocytes by Chlamydia trachomatis in primary mixed neuron-gial cell cultures. Infect Immun. 1986; 54: 913–916.
18. Lindsey J., Patel S. PCR for bacterial 16S ribosomal DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. Mult Scler. 2008; 14: 147–152.
19. MacIntyre A., Abramov R., Hammond C.J. et al. Chlamydia pneumoniae infection promotes the transmigration of monocytes through human brain endothelial cells. J Neurosci Res. 2003; 71: 740–750.
20. Regan M.J., Wood B.J., Hsieh Y.H. et al. Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1056–1060.
21. Socan M., Ravnik I., Bencina D. et al. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction-positive for Mycoplasma pneumoniae. Clin Infect Dis. 2001; 32: 31–35.
22. Stratton Ch. W., Wheldon D.B. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydia pneumoniae. Trends in Microbiology. 2006; 14 (11): 474–479.
23. Studahl M., Hagberg L., Rekdar E., Bergström T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma-herpesviruses. Scand J Infect Dis. 2000; 32: 237–248.
24. Tsubokawa T., Yamamoto T., Katayama Y. et al. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. Brain Injury. 1990; 4: 315–327.
25. Wagner A.D., Gerard H.C., Fresemann T. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1543–1551.
26. Yucesan C., Sriram S. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system. Curr Opin Neurol. 2001; 14: 355–359.

## Infectious factors of the brain damage in the long-term unconscious states

J.I. Vaynsenker, I.M. Ivchenko, V.A. Zinserling, A.D. Korotkov, L.A. Melucheva, G.V. Kataeva, S.V. Lapin, I.V. Nuralova, O.V. Khlopunova,  
L.A. Beresina, L.B. Kulyashova, A.A. Vyazovaya, O.V. Kalinina, S.V. Medvedev

*N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain RAS (St. Petersburg);  
State University, Medical Faculty;  
Molecular medicine center of I.P. Pavlov Medical University;  
Military Medical Research Institute;  
St. Petersburg Pasteur Institute*

**Keywords:** vegetative state, immunopathological process in the CNS, infections in immunodeficient state, Chlamydia spp. infection of the CNS, PET.

Serial immunological and neurologic evaluation, and testing for infections was performed in 32 patients (m – 23, f – 9, 14–58 years) with chronic non-inflammatory unconscious states. The main group of patients (n=18) received treatment for subclinical infections and other infectious agents revealed. Treatment in the control group (n=14) was targeted only on community-acquired and nosocomial microbiota. Markers of inflammatory intrathecal response of the central nervous system (CNS) were found in 88% (28/32) patients, and this was associated with *Chlamydia spp.* in cerebrospinal fluid (CSF) and/or blood ( $p < 0.01$ ). Markers of various immunopathological vasculites/vasculopathies were revealed in 84% patients (27/32), and the tendency of their interrelation with *Chlamydia spp.* in comparison with other subclinical infections was found. In some cases clinical data was confirmed by autopsy results. In the main group of patients during treatment we found the changes of structure of immunopathological syn-

drome and appearance in the CSF and/or blood of previously undiagnosed subclinical infections with further sanitation of latent inflammatory process. It was accompanied by neurophysiological signs of "disbalance" of a stable pathological condition with improvement of brain metabolism according to PET data. In the control group the specified changes were not found, and the short-term and long-term results of treatment were worse. The obtained data showed that in patients with chronic non-inflammatory unconscious states in the substance and in the vessels of brain develops latent inflammatory process with immunopathological component associated with *Chlamydia spp.* and other subclinical infections. It appears to be the factor of additional brain damage that consolidates the pathological condition in CNS. It is reasonable to consider this process during elaboration of tactics of treatment for these patients.



**Контактный адрес:** Вайншенкер Юлия Исааковна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейровизуализации, врач-невролог отделения анестезиологии–реанимации ИМЧ РАН. 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12-а. Тел.: +7 (812) 234-12-69;  
e-mail: juliavajn@mail.ru;

Ивченко И.М. – зав. отделением анестезиологии-реанимации ИМЧ РАН;

Цинзерлинг В.А. – зав. лаб. патоморфологии и цитологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,

Коротков А.Д. – науч. сотр. лаб. нейровизуализации ИМЧ РАН;

Мелючева Л.А. – ст. науч. сотр. лаб. стереотаксических методов исследования ИМЧ РАН;

Катаева Г.В. – заместитель директора по научной работе ИМЧ РАН;

Лапин С.В. – зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-метод. центра по молекулярной медицине ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России;

Нуралова И.В. – ст. науч. сотр. лаб. хламидиозов и риккетсиозов Научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ;

Хлопунова О.В. – науч. сотр. бактериологической лаб. Научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ;

Кулешова Л.Б. – вед. науч. сотр. лаб. иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Вязовая А.А. – ст. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Калинина О.В. – вед. науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора;

Медведев С.В. – чл.-корр. РАН, директор ИМЧ РАН.

# Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические особенности больных рассеянным склерозом на примере Калужской области

Н.Н. Маслова, Е.А. Андреева, Ю.А. Белый, Е.В. Ерохина

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России;  
Калужский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»

*Калужская область относится к зоне высокого риска развития рассеянного склероза (РС). Доказана прогностическая роль характера дебюта и длительности первой ремиссии. Не отмечено связи между среднегодовой частотой обострений и среднегодовой скоростью прогрессирования РС. Установлено снижение толщины слоя нервных волокон зрительного нерва по всем секторам, больше в височном секторе, а также макулярного объема сетчатки у больных с различными вариантами течения РС. Показана роль методов оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов как для ранней диагностики рассеянного склероза, так и для мониторинга демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов в зрительном нерве и центральной нервной системе (ЦНС) в целом.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, оптический неврит, оптическая когерентная томография, зрительные вызванные потенциалы.

## Введение

Рассеянный склероз является хроническим демиелинизирующим заболеванием ЦНС, которое в большинстве случаев характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострений и ремиссий. Несмотря на широкие и разноплановые исследования, проводимые во многих странах мира и различных регионах нашей страны, некоторые аспекты этиологии, патогенеза, течения заболевания, по-прежнему остаются невыясненными [7, 9]. Количество больных РС в мире ежегодно увеличивается, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным увеличением числа заболевших. РС является одной из главных причин инвалидизации лиц молодого и трудоспособного возраста, что определяет высокую медико-социальную значимость проблемы [9, 10]. Средний показатель распространенности РС в большинстве регионов России варьирует от 35 до 70 случаев на 100 тыс. населения [4, 8, 12, 13, 16, 17]. Для РС характерен полиморфизм клинических проявлений, однако почти у 90% больных на разных этапах заболевания встречаются нарушения зрительных функций. У 70% больных одним из первых проявлений РС является оптический неврит (ОН), причем только у 35–55% пациентов развивается острая картина ОН, а 45–65% случаев поражение зрительного нерва (ЗН) могут протекать субклинически. При этом больные часто не обращаются за медицинской помощью, а через несколько лет обнаруживаются симптомы поражения различных отделов ЦНС [10, 15]. Более половины больных переносят неоднократные рецидивы ОН, которые заканчиваются частичной атрофией ЗН [11, 18]. Таким образом, становится очевидным, что комплексное нейроофтальмологическое обследование больных с РС позволяет не только своевременно устано-

вить диагноз, но и проводить мониторинг патологического процесса при длительном течении заболевания.

**Цель исследования** — изучить клинико-эпидемиологические особенности РС, создать региональный регистр больных с РС, исследовать состояние органа зрения у больных с различными вариантами РС, определить возможность применения методов комплексного нейроофтальмологического обследования в диагностике РС.

## Материалы и методы

Обследован 551 больной с диагнозом «рассеянный склероз» в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст  $39,5 \pm 9,1$  лет) — основная группа. Из них 369 женщин (66,97%), 182 мужчины (33,03%). При проведении нейроофтальмологического исследования было обследовано 70 больных в возрасте от 20 до 60 лет с установленным диагнозом «рассеянный склероз», как перенесшие ранее ОН, так и не имеющие его в анамнезе, с различными вариантами течения РС с тяжестью неврологического дефицита не более 5 баллов по шкале EDSS. В исследование не включались пациенты моложе 18 лет, а также лица, имеющие какую-либо иную сопутствующую патологию ЦНС и органа зрения или сопутствующую тяжелую соматическую патологию. Контрольную группу для проведения нейроофтальмологического обследования составили 20 чел. в возрасте от 20 до 60 лет без патологии ЦНС и органа зрения. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от варианта течения РС: ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), первично-прогрессирующий РС (ППРС), первично-прогрессирующий РС с сохраняющимися обострениями (ППРССО). В каждой группе выделялась подгруппа в зависимости от нали-

чия или отсутствия в анамнезе ОН. Все группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам: полу, возрасту, возрасту дебюта РС, длительности заболевания, степени неврологического дефицита по шкале EDSS, а также среднегодовой скорости прогрессирования.

Всем пациентам проводили неврологическое обследование с оценкой неврологического статуса, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, визометрию, офтальмоскопию, периметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). Степень неврологического дефицита устанавливалась с учетом шкал FS и EDSS. МРТ головного мозга проводилось на аппаратах Siemens Essenza 1,5 Тл (Германия), Toshiba Excelart Vantage 1,5 Тл (Япония) по стандартной методике в T1 и T2 взвешенных изображениях с толщиной среза 5 мм в трех плоскостях. ОКТ проводили на приборе OCT-3000 (Carl Zeiss, Германия). Использовались протоколы: Fast Optic Disk и RNFL Thickness (3.4). Подсчет параметров исследования проводился с использованием протоколов RNFL Thickness Average OU и Optic Nerve Head Single. Оценивалась толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в перипапиллярной зоне и отклонения ее от показателей нормы в данной возрастной группе, а также размеры экскавации диска зрительного нерва (ДЗН). ЗВП проводились на электродиагностической системе «Tomey» (Япония). Исследование было проспективным, клиническим. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel Started 2010, Stastica 5.5, NCSS 2004d. Для выборочного среднего указывался доверительный интервал 95%, уровень значимости  $p < 0,05$ . Достоверность полученных различий, соответствующих нормальному закону распределения, оценивалась с помощью t-теста Стьюдента. Для количественных признаков с распределением, отличным от нормального, использовался критерий ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и их обсуждение

Показатель распространенности РС в Калужской области за период с 2009 по 2012 г. составил 54,7:100000 населения, что дает право отнести регион к зоне высокого риска развития заболевания. На территории области выявлена неравномерная распространенность РС с наличием зон среднего и высокого риска среди субъектов региона. Доля городского населения среди лиц, страдающих РС, составляет 83,67% от общего числа заболевших и значительно превышает долю сельского населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 31–40 лет. Средний возраст больных составил  $39,5 \pm 9,1$  лет. Соотношение мужского и женского населения составило 1:2,03, что сопоставимо с данными по другим регионам. Распространенность РС достоверно выше среди лиц женского пола, исключая возрастную группу старше 60 лет ( $\chi^2 = 14,67$ ,  $p < 0,05$ ). За период нашего исследования уровень заболеваемости РС неуклонно увеличивался с 4,1:100000 населения в 2009 г. до 4,6:100000 населения в 2012 г. (рис. 1). Среди совокупности больных с РС на момент исследования 38% больных имели III группу инвалидности. I и II группы инвалидности были присвоены 14% и 2% больным. 46% больных оставались трудоспособными.

Среди возможных триггерных факторов развития РС 25,4% больных указывали на психотравмирующие ситуации;

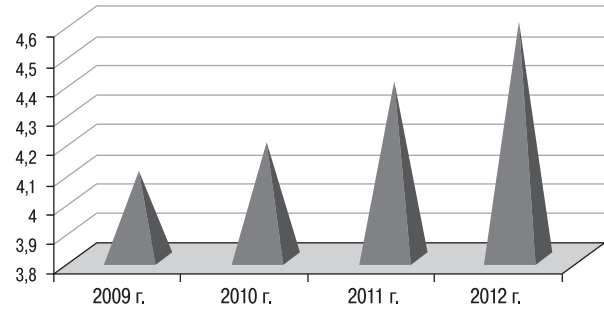


рис. 1: Заболеваемость РС за 2009–2012 гг. вновь выявленных больных на 100000 населения.

11,7% – на наличие повторных ЧМТ, 8,7% – на наличие перенесенных инфекций, предшествующих манифестации заболевания; а 7,2% больных считали пусковым моментом в развитии заболевания повышенную инсоляцию. В 47% случаев больные затруднялись назвать какой-либо провоцирующий фактор и указывали на сочетание в той или иной степени наиболее часто встречаемых вышеуказанных факторов. Средний возраст дебюта у женщин составил  $26,6 \pm 8,9$  лет, у мужчин –  $29,9 \pm 9,09$  лет, однако данное различие не является статистически значимым. При оценке характера дебюта у лиц женского и мужского пола мы выявили различия. У женщин чаще отмечались зрительные нарушения и полисимптомное начало, у мужчин – вестибуло-атактические нарушения. При оценке возраста дебюта было отмечено, что у больных со зрительными и сенсорными нарушениями заболевание начиналось в более молодом возрасте, чем у других пациентов. Манифестация заболевания с тазовых расстройств, симптомов поражения пирамидного тракта и полисимптомное начало встречались у лиц старшей возрастной категории. Однако вышеуказанные различия не достигли статистической значимости. У больных с дебютом заболевания со зрительных и чувствительных расстройств неврологический дефицит оказался менее грубым, чем у пациентов с полисимптомным началом, причем данные различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Мы проанализировали характер дебюта у больных с различными вариантами течения РС. Оказалось, что при РРС в дебюте заболевания наиболее часто отмечаются зрительные расстройства (43,3%), чувствительные (28,3%) и симптомы поражения пирамидного тракта (17%). При ВПРС наиболее часто встречался дебют с пирамидными расстройствами (38,7%) и вестибуло-атактическим синдромом (44,6%). При ППРС в большинстве случаев наблюдалась полисимптомная манифестация заболевания (24,7%), симптомы поражения пирамидного тракта (12,7%) и расстройства функций тазовых органов (8,7%).

Мы также оценивали среднюю скорость прогрессирования заболевания и время достижения пациентом уровня неврологического дефицита в 3 и 6 баллов по EDSS (рис. 2).

Скорость прогрессирования заболевания при полисимптомном дебюте значительно выше, чем при других вариантах манифестации, что можно объяснить вовлечением в патологический процесс сразу нескольких функциональных систем ЦНС. Наиболее низким изучаемый показатель оказался при зрительном и чувствительном дебюте заболевания. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод,

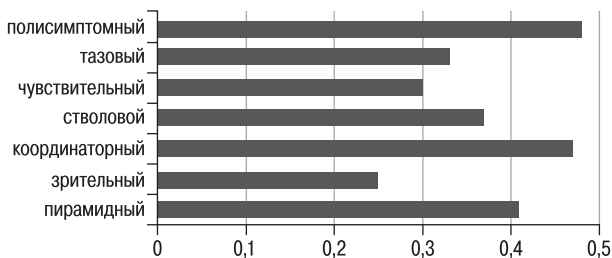


рис. 2: Скорость прогрессирования РС при различных типах дебюта, в баллах EDSS в год.

что наиболее неблагоприятным в прогностическом плане является полисимптомный дебют заболевания. К наиболее благоприятным вариантам дебюта следует отнести зрительный и чувствительный варианты.

Кроме различных вариантов манифестации РС, мы проанализировали длительность первой ремиссии (временного промежутка между дебютом заболевания и первым обострением). Было выделено 3 группы пациентов: 132 чел. (44 мужчины и 88 женщин) с короткой первой ремиссией, 253 чел. (84 мужчины и 169 женщин) с ремиссией средней длительности и 166 чел. (54 мужчины и 112 женщин) с длительной ремиссией. Мы оценили скорость прогрессирования заболевания в зависимости от продолжительности первой ремиссии. Период от манифестации заболевания до первого обострения менее 1 года считали короткой ремиссией, от 1 до 3 лет – средней, а отсутствие обострения более 3 лет – длительной ремиссией. Были выделены 3 группы пациентов: 132 чел. (44 мужчины и 88 женщины) с короткой первой ремиссией, 253 чел. (84 мужчины и 169 женщин) с ремиссией средней продолжительности и 166 больных (54 мужчины и 112 женщин) с длительной ремиссией. Средний возраст дебюта заболевания в группе с короткой ремиссией на момент исследования составлял  $26,9 \pm 8,9$  лет, в группе со средней ремиссией –  $29,9 \pm 9,09$ , а в группе с длительной ремиссией –  $29,9 \pm 9,1$  лет. Оценивали неврологический дефицит больных каждой из групп по шкале EDSS, время достижения 3 и 6 баллов по указанной шкале, среднее ежегодное увеличение балла по указанной шкале в каждой из групп. У больных с короткой ремиссией время достижения выраженного неврологического дефицита (3 и 6 баллов по EDSS) было значительно короче по сравнению с пациентами, имеющими длительную первую ремиссию и ремиссию средней продолжительности (табл. 1).

таблица 1: Зависимость течения рассеянного склероза от длительности первой ремиссии.

| Оцениваемый параметр              | Ремиссия до 1 года | Ремиссия 1–3 года | Ремиссия более 3 лет |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| Число больных                     | 132                | 253               | 166                  |
| Пол (м/ж)                         | 44/88              | 84/169            | 54/112               |
| Возраст дебюта                    | $26,9 \pm 8,9$     | $29,3 \pm 9,1$    | $29,3 \pm 9,1$       |
| Скорость прогрессирования         | 0,48*              | 0,35              | 0,29                 |
| Время достижения 3 баллов по EDSS | $5,3 \pm 4,6^*$    | $5,8 \pm 5,09$    | $6,9 \pm 5,4$        |
| Время достижения 6 баллов по EDSS | $6,7 \pm 5,8^*$    | $7,1 \pm 6,2$     | $8,8 \pm 7,9$        |

Примечание: \* – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ).

В общей совокупности больных, страдающих РС, доля ремиттирующего РС оказалась преобладающей (43%), а первично-прогрессирующий РС встречался в 1% случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными по другим регионам. Полученные данные мы объясняем преобладанием женщин и меньшим количеством мужчин среди заболевших РС.

Скорость прогрессирования РС у больных с низкой частотой обострения составила 0,35 баллов по шкале EDSS в год, в группе со средней частотой обострения – 0,37, а в группе с высокой частотой обострения данный показатель составил 0,41 балла EDSS в год. Время достижения больными неврологического дефицита в 3 балла по шкале EDSS в год также существенно не различались. Этот показатель составил  $5,3 \pm 4,6$  лет в группе с низкой частотой обострений,  $5,1 \pm 4,8$  и  $5,4 \pm 5,1$  в группах со средней и высокой частотой обострения соответственно.

Были проанализированы клинические особенности различных вариантов РС. У больных с РРС возраст дебюта был значительно ниже по сравнению с другими группами –  $26,6 \pm 9,09$ . При ППРССО возраст дебюта был выше и составлял  $29,9 \pm 9,01$ , а при ВПРС –  $28,8 \pm 8,1$  лет. На момент нашего исследования длительность заболевания была значительно меньше у больных с РРС ( $6,6 \pm 3,8$  лет) и ППРС ( $5,8 \pm 3,09$  лет) ( $t=3,3$ ;  $p=0,038$ ). У больных с ВПРССО и ВПРС длительность заболевания составила  $11,7 \pm 9,8$  и  $12,4 \pm 4,8$  лет соответственно.

Среднегодовая частота обострений оказалась наиболее высокой при РРС по сравнению с другими группами ( $t=3,7$ ;  $p=0,026$ ), а у больных с ВПРССО наиболее низкой ( $t=2,9$ ;  $p=0,034$ ). Полученные в ходе исследования различия мы объясняем преобладанием активного демиелинизирующего процесса при РРС, который постепенно трансформируется в нейродегенеративный при ВПРС.

Оценивая скорость прогрессирования заболевания, мы определили, что наиболее высока она у пациентов с ППРС ( $t=4,7$ ;  $p=0,019$ ), что дает возможность отнести данный вариант течения заболевания к прогностически неблагоприятным. Оценивая неврологический дефицит по шкале EDSS, не удалось выявить существенных различий между больными с различными вариантами течения РС. Данный факт мы связываем с различной длительностью заболевания у обследуемых больных.

При проведении нейроофтальмологического исследования обследовано 70 больных с различными вариантами РС в возрасте от 20 до 60 лет, как перенесшие ОН, так и не имевшие его в анамнезе. Тяжесть неврологического дефицита была менее 5 баллов по шкале EDSS. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от варианта течения РС. В каждой из групп выделялась подгруппа в зависимости от наличия ОН в анамнезе. Все группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам: возрастному-половому составу, возрасту дебюта РС, длительности заболевания, степени неврологического дефицита и среднегодовой скорости прогрессирования.

Согласно современным представлениям о патогенезе РС, заболевание характеризуется сочетанием демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов [9, 10]. Частое вовлечение в патологический процесс ЗН обусловлено рядом анатомо-функциональных особенностей. Известно,



что миелиновая оболочка ЗН идентична миелину ЦНС, поскольку источником миелина в ней являются олигодендроциты, а не шванновские клетки (как в миелиновых оболочках других черепных нервов). Из особенностей кровоснабжения глазного яблока известно, что артериальный круг Галлера и Цинна сформирован собственными анастомозами задних цилиарных артерий, питающих интрасклеральную и прилежащую к склере часть ЗН [3, 9]. Кроме того, в сосудистой оболочке существует большое количество венозных анастомозов, которые предрасполагают к задержке циркулирующих иммунных комплексов и развитию аутоиммунных реакций. Также сообщается о существовании некоторого депо лимфоидных клеток в хориоиде, что дает право сравнивать глазное яблоко с лимфатическим органом [3, 9, 15]. Аутоиммунное повреждение миелиновых оболочек ЗН вызывает ряд физико-химических, иммунохимических, конформационных изменений миелина, что в конечном итоге приводит к развитию целого каскада реакций с развитием демиелинизации и аксонального повреждения ЗН [10, 11, 15].

Кроме того, венозный отток крови от глазного яблока и ЗН, осуществляемый в пещеристый синус, вероятно, может способствовать переходу аутоиммунных комплексов в ткань ЦНС. Для диагностики РС очень важным критерием является обнаружение очагов демиелинизации в ЦНС — «бляшек» в головном и спинном мозге, а также истончения ганглионарных волокон ЗН с уменьшением их слоя. Снижение толщины нервных волокон сетчатки, связанной с уменьшением количества аксонов и свидетельствующее о нейродегенерации, в настоящее время представляется возможным при помощи ОКТ [1, 3, 14, 19, 20]. Мы оценили толщину СНВС в перипапиллярной зоне, макулярный объем у больных с различными вариантами РС (табл. 2). Во всех группах выявлено статистически значимое снижение толщины СНВС и макулярного объема по сравнению с контролем, причем в группах с ВПРС и ППРС это различие было наиболее выраженным, что, по нашему мнению, может быть связано с преобладанием нейродегенеративного процесса по сравнению с демиелинизирующим при данных вариантах заболевания.

Известно, что ЗВП изменены у 75–97% больных с достоверным РС даже при отсутствии жалоб на снижение зрения. Мы оценили функциональное состояние ЗН у больных с различными вариантами РС (табл. 3). Выявлено ста-

таблица 2: Зависимость толщины СНВС и макулярного объема от варианта течения рассеянного склероза.

| Признак                           | РРС          | ВПРС        | ППРС        | ППРССО      | Контроль    |
|-----------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| СНВС, мкм                         | 100,7±17,63* | 78,55±1,53* | 73,27±1,74* | 73,18±2,46* | 120,93±6,89 |
| T                                 | 69,8±12,9*   | 54,42±2,96* | 51,53±0,59* | 52,92±1,82* | 79,32±1,28  |
| N                                 | 75,4±9,2*    | 64,36±1,71* | 63,17±0,56* | 62,91±1,47* | 81,29±0,87  |
| S                                 | 99,1±3,88*   | 83,97±4,01* | 81,88±2,21* | 87,03±1,88* | 128,81±2,77 |
| I                                 | 102,43±4,68* | 95,9±2,67*  | 95,72±72*   | 96,84±1,34* | 131,88±1,42 |
| Макулярный объем, мм <sup>2</sup> | 6,47±0,18*   | 6,39±0,41*  | 6,34±0,02*  | 6,35±0,32*  | 7,15±0,11   |

Примечание: T – височный квадрант; N – носовой квадрант; S – верхний квадрант; I – нижний квадрант.

\* – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля (p<0,05).

таблица 3: Показатели ЗВП у больных с различными вариантами РС.

| Признак                           | РРС          | ВПРС         | ППРС        | ППРССО       | Контроль  |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-----------|
| Латентность P <sub>100</sub> , мс | 122,53±12,7* | 137,24±4,15* | 144,9±3,88* | 140,98±3,71* | 101,5±1,5 |
| Амплитуда P <sub>100</sub> , мкВ  | 7,5±1,38*    | 6,09±0,01*   | 5,7±0,1*    | 6,0±0,32*    | 9,73±0,09 |

Примечание: \* – статистически значимое различие (p<0,05).

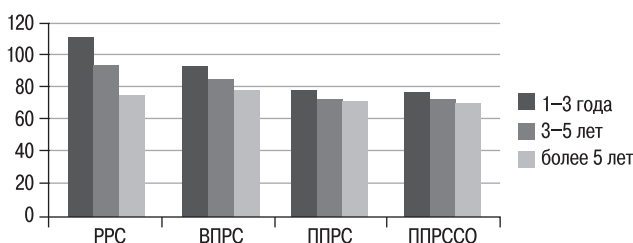


рис. 3: Толщина СНВС (мкм) в зависимости от длительности РС.

статистически значимое различие между всеми группами и группой контроля, что свидетельствует о снижении функциональной активности ЗН вне зависимости от варианта течения РС. При оценке формы компонента P<sub>100</sub> выявляли нарушение конфигурации ЗВП, определяющееся в форме расщепленного компонента P<sub>100</sub>, а W-подобная пика P<sub>100</sub> отражала наличие центральной скотомы в поле зрения или частичной атрофии ЗН, что подтверждается и другими исследователями [2, 5, 6].

Проанализировано состояние органа зрения в зависимости от длительности РС (рис. 3). Выявлено значительное снижение толщины нейроэпителлия при длительности заболевания более 5 лет при всех вариантах течения РС.

Кроме того, при помощи ОКТ оценивались размеры экскавации ДЗН. Выявлено расширение экскавации ДЗН у больных с ВПРС (17 глаз) по типу хронической ишемической оптической нейропатии, что, по нашему мнению,

таблица 4: Показатели состояния ЗН в зависимости от наличия ОН в анамнезе при различных вариантах течения РС.

| Показатель                        | РРС           |              | ВПРС          |             | ППРС          |            | ППРССО        |            |
|-----------------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|------------|
|                                   | ОН в анамнезе | Без ОН       | ОН в анамнезе | Без ОН      | ОН в анамнезе | Без ОН     | ОН в анамнезе | Без ОН     |
| СНВС, мкм                         | 91,05±10,6*   | 115,25±19,25 | 77,75±0,86*   | 79,55±1,59  | 72,43±0,47*   | 74,95±3,55 | 72,37±1,88*   | 75,06±2,36 |
| T                                 | 61,17±10,54*  | 81,48±12,08  | 53,94±3,39    | 55,18±2,31  | 51,15±0,25    | 52,3±1,01  | 52,88±2,21    | 53,01±1,04 |
| N                                 | 70,16±6,21*   | 83,26±11,69  | 63,97±1,46    | 83,26±11,69 | 62,75±0,6     | 63,5±0,2   | 57,98±1,81*   | 62,58±0,86 |
| S                                 | 96,4±3,77*    | 103,28±2,34  | 84,28±4,24*   | 89,52±3,61  | 79,45±0,65*   | 83,55±0,65 | 69,68±2,61*   | 88,08±1,10 |
| I                                 | 101,86±6,02   | 103,28±2,34  | 95,14±3,31    | 97,08±1,3   | 96,1±1,25     | 94,95±0,55 | 74,55±1,25*   | 98,1±0,78  |
| Макулярный объем, мм <sup>2</sup> | 6,47±0,13*    | 6,65±0,12    | 6,38±0,08     | 6,42±0,07   | 6,33±0,01     | 6,36±0,01  | 6,04±0,04*    | 6,33±0,08  |

Примечание: T – височный квадрант; N – носовой квадрант; S – верхний квадрант; I – нижний квадрант.

\* – статистически значимое различие (p<0,05).

таблица 5: Показатели ЗВП у больных с различными вариантами РС в зависимости от перенесенного ОН.

| Показатель                        | РРС           |             | ВПРС          |             | ППРС          |             | ППРССО        |            |
|-----------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|------------|
|                                   | ОН в анамнезе | Без ОН      | ОН в анамнезе | Без ОН      | ОН в анамнезе | Без ОН      | ОН в анамнезе | Без ОН     |
| Латентность P <sub>100</sub> , мс | 130,7±10,39*  | 110,21±8,03 | 126,0±3,18*   | 137,89±5,72 | 146,08±2,78*  | 132,75±4,95 | 152,94±0,27*  | 138,5±1,68 |
| Амплитуда P <sub>100</sub> , мкВ  | 7,12±1,21*    | 8,08±1,61   | 6,09±0,42*    | 6,67±0,42   | 5,6±0,1*      | 5,75±0,1    | 5,94±0,27*    | 6,02±0,28  |

Примечание: \* – статистически значимое различие (p<0,05).

может свидетельствовать о преобладании нейродегенеративного процесса по сравнению с демиелинизирующим при данном варианте течения РС.

Мы оценили толщину слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне, макулярный объем, а также латентность и амплитуду компонента P<sub>100</sub> по данным ЗВП у больных с различными вариантами РС в зависимости от перенесенного ранее ОН. Выявлено достоверное снижение оцениваемых показателей в группе больных, имеющих в анамнезе ОН (табл. 4, 5). У больных с ВПРС и ППРС отмечались более низкие показатели по сравнению с РРС, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о сохраняющемся нейродегенеративном процессе даже в отсутствие выраженных обострений. Выявлено более выраженное снижение СНВС в темпоральном квадранте, что может быть связано с изначально меньшей толщиной нейрорепителлия в данном сегменте и находит подтверждение при офтальмоскопии (побледнение височной половин ДЗН). У всех больных, перенесших ранее ОН, отмечалось снижение макулярного объема (рис. 4). Более выраженные изменения отмечены у лиц, перенесших ранее ОН, однако показатели пациентов, не имевших в анамнезе ОН, также отличались от возрастной нормы (рис. 5).

Выявлено повышение латентности и уменьшение компонента P<sub>100</sub> у больных с различными типами РС, причем у пациентов, перенесших ОН, изменения были более выраженными. Таким образом, метод ЗВП может быть информативен для выявления субклинического поражения при наличии тех или иных клинических проявлений со стороны зрительного анализатора.

Оценено состояние органа зрения у больных с различными вариантами РС с учетом пола, возраста дебюта РС, длительности заболевания, степени выраженности неврологи-

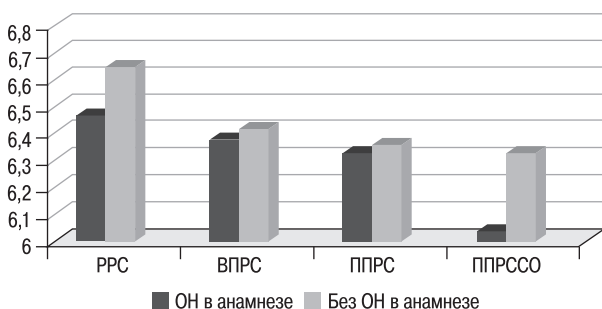


рис. 4: Макулярный объем у больных с различными типами РС, перенесенным оптическим невритом и без него, мм³.

таблица 6: Характеристика состояния зрительного анализатора при различных вариантах РС.

| Показатель/тип течения РС         | РРС n=26     | ВПРС n=22    | ППРС n=8     | ППРССО n=14  |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Пол (муж/жен)                     | 8/18         | 7/15         | 6/2          | 6/8          |
| Возраст                           | 29,7±3,23    | 32,83±1,97   | 41,83±1,5    | 40,8±1,39    |
| Возраст дебюта                    | 26,25±2,5    | 26,04±1,61   | 38,17±1,17   | 37,07±0,88   |
| Длительность РС                   | 4,7±3,11     | 6,91±2,01    | 4,9±1,67     | 3,54±1,1     |
| Балл по EDSS                      | 2,42±2,5     | 3,4±0,35     | 3,5±0,3      | 4,04±0,43    |
| Среднегодовая частота обострений  | 0,88±0,45    | 0,55±0,16    | 1,16±0,28    | 1,19±0,67    |
| СНВС, мкм                         | 100,7±17,63* | 78,55±1,53*  | 73,27±1,74*  | 73,18±2,46*  |
| T                                 | 69,82±12,9*  | 54,42±2,96*  | 51,53±0,59*  | 52,92±1,82*  |
| N                                 | 75,41±9,2*   | 64,36±1,71   | 63,17±0,56   | 62,91±1,47   |
| S                                 | 99,11±3,88   | 83,97±4,01   | 81,18±2,21*  | 87,03±1,88*  |
| I                                 | 102,43±4,68  | 95,91±2,67   | 95,72±1,09   | 96,84±1,34   |
| V макулы, мм²                     | 6,47±0,18*   | 6,39±0,08*   | 6,34±0,02    | 6,35±0,07*   |
| Латентность P <sub>100</sub> , мс | 122,53±12,7* | 137,24±4,15* | 144,97±3,88* | 140,98±3,71* |
| Амплитуда P <sub>100</sub> , мкВ  | 7,5±1,38*    | 6,09±0,41*   | 5,7±0,1*     | 6,00±0,32*   |

Примечание: \* – статистически значимое различие (p<0,05).

ческого дефицита и среднегодовой частоты обострения (табл. 6).

У пациентов с РРС (20 чел., 40 глаз) острота зрения колебалась в пределах 0,8–1,0. У 8 пациентов (13 глаз) отмечалось снижение фовеальной светочувствительности. У 9 чел. (14 глаз) выявлены незначительные нарушения по приобретенному типу. Возраст дебюта у пациентов данной группы составил 26,25±2,5 лет. Чаще всего заболевание дебютировало со зрительных расстройств – 12 чел. из 20 перенесли ОН. Также в дебюте заболевания встречались сенсорные расстройства и пирамидные нарушения. Длительность заболевания на момент нашего исследования составила 4,7±3,11 лет. Течение заболевания было достаточно «мягким» – неврологический дефицит, оцениваемый по шкале EDSS, составил 2,24±1,7 баллов.

У больных с ВПРС (22 чел., 44 глаза) острота зрения составила 0,8–1,0 с коррекцией. Снижение фовеальной светочувствительности отмечено на 17 глазах. Цветоощущение, как и в предыдущей группе, не имело существенных отклонений от нормы: определялись незначительные нарушения по приобретенному типу. Возраст дебюта у пациентов данной группы составил 26,04±2,01 лет. Чаще встречалась манифестация с вестибуло-атактических расстройств, зрительных нарушений. ОН в анамнезе имели 10 пациентов. Длительность заболевания на момент исследования составляла 6,91±2,01 лет. Неврологический дефицит был несколько выше, чем у пациентов предыдущей группы – 3,4±0,35 баллов. Данное различие, по нашему мнению, может быть объяснено сохраняющимся нейродегенератив-

ным процессом даже вне обострений при данном варианте течения РС, а также большей длительностью заболевания у пациентов указанной группы.

У больных с ППРС (6 чел., 12 глаз) острота зрения колебалась от 0,01 до 0,5 баллов и не поддавалась коррекции (0,01–0,1 – 4 глаза; 0,1–0,5 – 8 глаз). Процесс носил двусторонний характер с разной степенью выраженности на обоих глазах. По данным периметрии на 6 глазах определялись относительные центральные скотомы, на 2 глазах – абсолютные центральные скотомы. На 5 глазах определялось концентрическое сужение полей зрения на 10–15 град. Возраст дебюта составил  $38,17 \pm 1,7$  лет. У

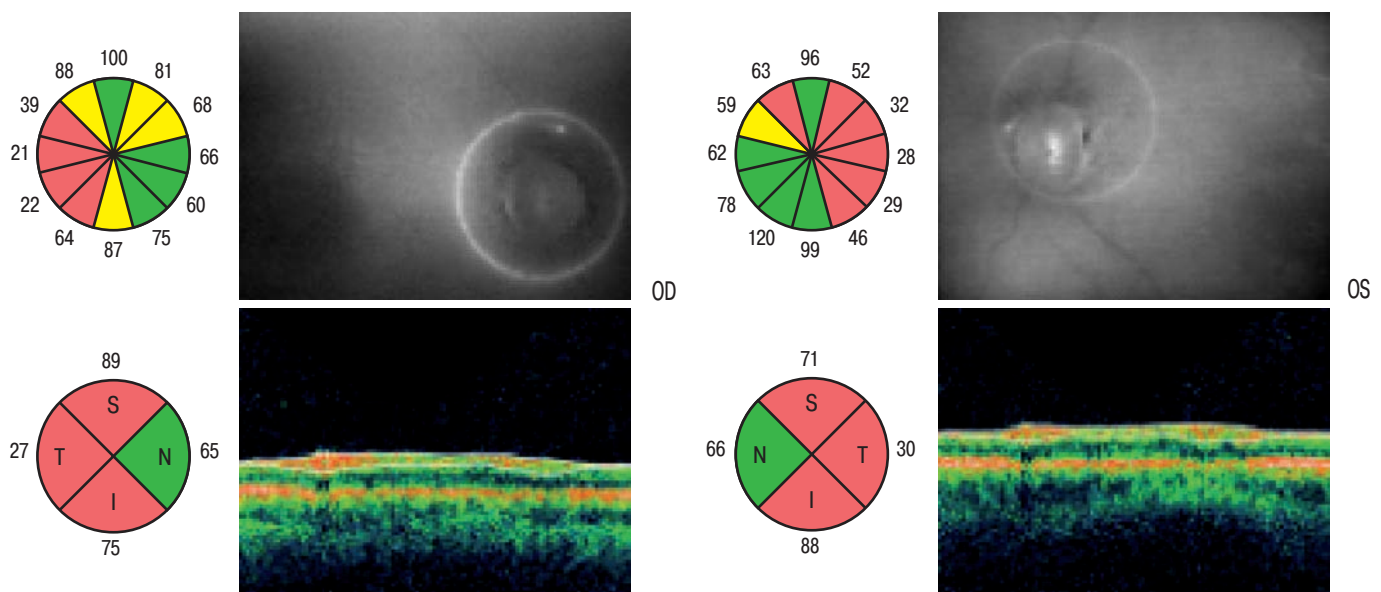
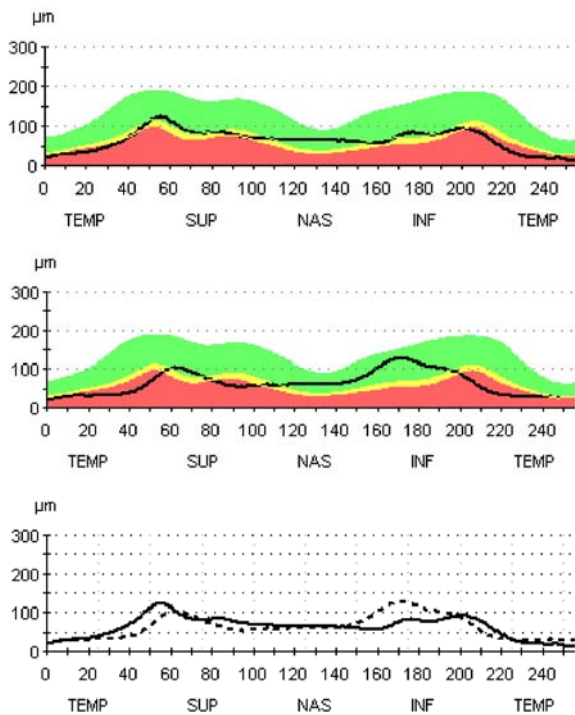


рис. 5: Протокол оптической когерентной томографии пациента с ремиттирующим РС и длительностью заболевания 3 года. Выявлено снижение толщины нейроэпителия зрительного нерва по всем секторам, более выраженное в левом глазу.

пациентов данной группы дебют заболевания чаще был полисимптомным. 3 из 6 пациентов перенесли ОН. Длительность заболевания составляла  $4,9 \pm 1,7$  лет, а неврологический дефицит был выше, чем в двух предыдущих группах, и составил  $3,5 \pm 0,3$  баллов по EDSS.

У пациентов с ППРССО (14 чел., 28 глаз) острота зрения колебалась от 0,01 и ниже. Периметрия выявляла наличие абсолютной центральной скотомы на 8 глазах, центральной относительной скотомы – на 12 глазах, концентрическое сужение полей зрения на 15 град. – на 3 глазах. У пациентов данной группы заболевание чаще манифестировало с пирамидных нарушений, вестибуло-атактических расстройств, тазовых нарушений. ОН в анамнезе имели 8 из 14 пациентов. Длительность заболевания составила  $3,54 \pm 1,1$  лет. Неврологический дефицит был наибольшим среди всех исследуемых групп и составлял  $4,04 \pm 0,43$  баллов по шкале EDSS, что, вероятно, связано с сочетанием активного демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при данном варианте течения РС.

Чтобы еще раз подчеркнуть значимость нейроофтальмологического обследования больных с РС, предлагаем рассмотреть клинический пример.

Больной Ф., 25 лет, обратился с жалобами на двоение в глазах, особенно при взгляде перед собой и влево, периодически возникающее головокружение, неустойчивость при ходьбе, частые позывы на мочеиспускание, иногда – упускание мочи; а также повышенную утомляемость, раздражительность, плохой сон.

По данным анамнеза, в 2002 г. при диспансерном осмотре окулистом поликлиники по месту жительства было выявлено расходящееся косоглазие. Данный симптом носил преходящий характер и был кратковременным, поэтому дообследование по данному поводу проведено не было. В последующие годы зрительных и глазодвигательных расстройств больной не отмечал, за медицинской помощью не обращался. В 2009 г. вновь отметил двоение в глазах, окружающие обратили внимание на косоглазие у



пациента. Кроме того, с того же периода времени появились периодические головные боли, головокружение, шаткость при ходьбе, учащенное мочеиспускание, в связи с чем и обратился за медицинской помощью. Операций и травм не было. Хронические интоксикации, вредные привычки отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. В подростковом возрасте занимался боксом. Неврологический статус: ЧН – зрачки, глазные щели равны. Диплопия при взгляде влево и вверх. Монокулярный ротаторный нистагм в отводимом глазу. Фотореакции сохранены. Легкая асимметрия лица. Глубокие рефлексы: живые D=S, с расширенными рефлексогенными зонами. Координаторные пробы выполняет неуверенно, с интенцией и мимопопаданием. В позе Ромберга выраженная атаксия. Нечеткий симптом Бабинского справа. Убедительных расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов нарушены по типу императивных позывов.

*При осмотре офтальмологом:* острота зрения 0,1 на каждый глаз. Нормальная трихроматия. Правый глаз дивергирован на 1,5 гр. по Гиршберу. Движения глазных яблок не ограничены, безболезненны. Преломляющие среды прозрачны. *Глазное дно:* ДЗН бледно-розовый, границы четкие, артерии умеренно сужены. Характер зрения бинокулярный. *Электроретинография:* порог электрической чувствительности OD – 76 мкА, OS – 72 мкА. ЗВП: OD – функциональных нарушений проводящих путей зрительного нерва не выявлено; OS – незначительные функциональные нарушения проводящих путей на уровне зрительного нерва.

*На МРТ головного мозга:* в белом веществе лобных и теменных долей с обеих сторон перивентрикулярно и субэпидимарно, а также в мозолистом теле, выявляются множественные очаги размерами от 0,2 см до 0,9 см, имеющие высокоинтенсивный сигнал по T2 и изоинтенсивные по T1, большая часть из которых имеет неправильную продолговатую и округлую форму с явлениями умеренно выра-

женного перифокального отека вещества мозга. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Боковые желудочки мозга не расширены. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка расположены обычно. *Заключение:* МР картина демиелинизирующего процесса головного мозга. По данным анамнеза, объективного осмотра и данным дополнительных методов исследований, у больного диагностирован рассеянный склероз. Была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. В настоящее время пациент получает патогенетическую терапию глатирамером ацетатом.

В данном клиническом примере описан патогномичный для РС синдром межъядерной офтальмоплегии, что еще раз подчеркивает значимость методов нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза.

Таким образом, в ходе исследования определены клинико-эпидемиологические особенности РС в Калужской области. Доказана прогностическая роль длительности первой ремиссии. Показана возможность применения методов ОКТ и ЗВП как для диагностики РС, так и для мониторинга патологического процесса при длительном течении РС.

## Выводы

1. Калужская область относится к зоне высокого риска развития РС с распространенностью 54,7:100000 населения и заболеваемостью 4,6:100000 населения.

2. Целесообразно использовать комплексное нейроофтальмологическое обследование для выявления РС, особенно в диагностически неясных сложных случаях, а также для мониторинга патологического процесса при длительно текущем заболевании, преимущественно у пациентов, получающих терапию современными ПИТРС, в спектре нежелательных реакций которых есть изменения со стороны органа зрения.

## Список литературы

1. *Аверьянов Д.А. и др.* В кн.: Оптическая когерентная томография в офтальмологии. А.А. Шука, В.В. Малышева (ред.). Иркутск, 2005.
2. *Аветисов С.Э. и др.* Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. *Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.* Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты). Офтальмология 2011; 1: 32–36.
4. *Горшеев А.Н., Гавриленко А.А., Васнецова Г.Я., Волконская О.Г.* Эпидемиология рассеянного склероза в Приморском крае и Владивостоке. Тихоокеанский медицинский журнал 2008; 4: 77–78.
5. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Изд. ТГТУ, 1997.
6. *Гнездицкий В.В., Шамшинова А.М.* Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. М.: МБН, 2001.
7. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. и др.* Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в

8. *Желнин А.В., Черкасова В.Г., Трушников Т.Н.* Рассеянный склероз в Пермском крае. Нейроиммунология 2009; 1: 37–39.
9. *Завалишин И.А.* Рассеянный склероз. В кн.: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. (ред.): М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
10. *Завалишин И.А., Головкин В.И.* Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М.: «Детская книга», 2000.
11. *Игнатова Ю.Н., Смагина И.В., Гридина А.О. и др.* Ретробульбарный неврит у больных с рассеянным склерозом. Бюллетень сибирской медицины 2009; 3 (2): 115–117.
12. *Карнаух В.Н., Барабаш И.А.* Клинико-эпидемиологические показатели рассеянного склероза в Амурской области. Нейроиммунология 2009; 1: 47–49.
13. *Качура Д.А.* Клинико-эпидемиологическое исследование рассеянного склероза на модели городской популяции Ярославской области. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Иваново, 2003.



14. Коваленко А.В., Бойко Э.В., Бисага Г.Н., Краснощекова Е.Е. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении демиелинизирующего заболевания. Офтальмологические ведомости 2010; 1: 4–10.

15. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

16. Пысина А.М. Рассеянный склероз в Смоленской области: эпидемиология, клинико-психологические особенности, терапия и ее осложнения. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2010.

17. Хорошилова Н.Л. Распространенность и факторы риска рассеянного склероза в г. Орле. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2005.

18. Brass S.D., Zivadinov R., Bakshi R. Acute demyelinating optic neuritis: a review. Front Biosci. 2008; 13: 2376–2390.

19. Cense B. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2004; 45: 2600–2612.

20. Cettomai D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2008; 65: 1218–1222.

## Clinical, epidemiological and neuro-ophthalmological features of patients with multiple sclerosis: study of Kaluga region

N.N. Maslova, E.A. Andreeva, Yu.A. Belyy, E.V. Yerokhina

*Smolensk State Medical Academy;*

*Research Centre «Eye microsurgery name of academician S.N. Fedorov» (Kaluga)*

**Keywords:** multiple sclerosis, optical neuritis, optical coherent tomography, the visual evoked potentials.

The Kaluga region is an area with high risk for multiple sclerosis (MS). We demonstrated the prognostic role of type of a MS debut and duration of the first remission for the clinical course of the disease. There was no association between the mean annual relapse rate and mean annual rate of MS progression. In patients with various MS variants were found decreased retinal nerve

fibers layer thickness in all sectors, most prominent in the temporal sector, and the reduction of macular volume. We showed the role of optical coherent tomography and the visual evoked potentials for early diagnostics of multiple sclerosis and for monitoring of demyelination and neurodegeneration of optic nerve and in CNS in general.

**Контактный адрес:** Андреева Елена Александровна – заоч. асп. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: andreeva\_e@inbox.ru;

Маслова Н.Н. – зав. каф. неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Белый Ю.А. – зам. директора по научной работе Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»;

Ерохина Е.В. – врач-офтальмолог отд. функц. диагностики Калужского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова».

# Современные фармакологические модели болезни Альцгеймера

В.В. Колобов, З.И. Сторожева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

Экспериментальные модели болезни Альцгеймера (БА) *in vivo* являются мощными инструментами для исследования механизмов патогенеза и поиска новых терапевтических средств. Фармакологические модели, основанные на введении в мозг нейротоксинов (бета-амилоидных фрагментов, холинотоксинов, иботеновой кислоты), позволяют воспроизводить характерные для БА когнитивные нарушения и оценивать эффективность влияния лекарственных препаратов на различные показатели (биохимические, генетические, электрофизиологические). Наибольшей наличной валидностью характеризуется *in vivo* модель введения нейротоксических бета-амилоидных фрагментов в базальные ядра переднего мозга.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, экспериментальные модели, нейротоксические бета-амилоидные фрагменты.

## Введение

Несмотря на то, что генетическая предрасположенность является существенной для развития sporadических случаев БА, гены риска (конкретные мутации в них) пока окончательно не определены и обсуждаются. В связи с этим для тестирования потенциальных лекарственных средств *in vivo* широко используются фармакологические модели, основанные на введении в мозг нейротоксинов.

Тестирование когнитивных нарушений проводят, используя следующие модели: 1) условный рефлекс пассивного избегания, оценивающий долговременную память о полученном электрокожном раздражении [3, 18, 54]; 2) оценку долговременной и рабочей памяти в пространственной памяти в лабиринте Морриса [11, 31, 66]; 3) оценку кратковременной и долговременной памяти в тесте распознавания нового объекта, основанном на угашении ориентировочного рефлекса на знакомый объект при сохранении исследовательской активности в отношении нового объекта [55]; 4) тест спонтанного чередования в Y-образном лабиринте, оценивающий рабочую память [23, 33, 37, 49].

Изучают также влияние бета-амилоидных фрагментов (Аβ-фрагментов) и других токсических агентов на показатели электрофизиологической активности, в частности, на долговременную потенциацию и долговременную депрессию, развивающиеся при применении различных режимов стимуляции [26].

В некоторых исследованиях используют холинотоксины (скополамин, 1-этил-1-[2-гидроксиэтил]-азиринидиум хлорида, известный как АF-64А), а также иботеновую кислоту, вызывающую гибель нейронов в результате глутаматной эксайтотоксичности, или провоспалительные агенты, усиливающие эффект Аβ. Известно, что короткий фрагмент Аβ<sub>25-35</sub>, аминокислотная последовательность GSNKGAIIGLM которого включает биологически активный регион G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub> [53], процессируется протеазами *in vivo* в головном мозге пациентов с БА [39]. Поэтому высокой конструктивной валидностью обладают фармакологические модели БА с применением в качестве фактора,

индуцирующего патологический процесс, внутримозговое введение Аβ-фрагментов.

Одной из проблем, возникающих при индукции нейродегенеративных процессов путем введения Аβ-фрагментов, является его относительно быстрый гидролиз в мозговой ткани. Поэтому наряду с Аβ<sub>22/25-35</sub> используют более длинные фрагменты: Аβ<sub>1-40/42</sub>, а также модифицированный фрагмент Аβ<sub>25-35</sub>(Phe(SO<sub>3</sub>H)<sub>24</sub>)<sub>25-35</sub> [35]. Кроме того, наряду с растворенными используют олигомеризованные и/или агрегированные при 37°C формы различных Аβ-фрагментов (Аβ<sub>1-40/42</sub>, Аβ<sub>22/25-35</sub>). Существует также проблема контрольного воздействия, оптимальным решением которой является введение скрамблера соответствующего Аβ-фрагмента или пептида, имеющего обратную последовательность (Аβ<sub>40/42-1</sub>, Аβ<sub>35-25,22</sub>), однако такие воздействия применяются не всеми исследователями.

Наиболее распространенной является модель индукции нейродегенеративного процесса при введении Аβ-фрагментов в желудочки мозга. Введение производят однократно или несколько раз. Введение ундекапептида Аβ<sub>25-35</sub> приводит к выраженным токсическим эффектам: у крыс развивается нарушение памяти и обучения [12, 31, 47, 48, 55, 57, 61], а также горизонтальной двигательной активности [4]. Патоморфологические исследования подтвердили развитие морфологических признаков БА при использовании Аβ<sub>25-35</sub>: так, на фронтальных срезах мозга гистологическими методами обнаружено большое число хроматофильных и ацидофильных нейронов в неокортексе, гиппокампе, коре и базальных ядрах переднего мозга, а также наблюдается значительное снижение числа нейронов и возрастание поврежденных нейронов и признаки окислительного стресса в коре и гиппокампе [20, 47, 48, 58]. Интрацеребровентрикулярные инъекции Аβ<sub>25-35</sub> и холинотоксина АF-64А приводят к развитию холинергического дефицита, что выражается в нарушении функционирования биосинтеза ацетилхолина с последующей гибелью холинергических нейронов [10, 47–49]. Выявлены также нарушения биоэлектрической активности гиппокампа [25, 27].

**Моделирование симптомов болезни Альцгеймера у лабораторных грызунов при введении Аβ-фрагментов в желудочки мозга**

таблица 1: Моделирование симптомов БА у лабораторных грызунов при введении Аβ-фрагментов в желудочки мозга.

| Аβ-фрагмент   | Животные                                     | Контроль                 | Режим введения  | Эффекты  |  | Источник |
|---|--|--------------------------|---|--|--|----------|
|   |  |                          |   | Поведенческие, электрофизиологические  | Морфологические, биохимические   |          |
| Аβ <sub>1-42</sub> , без агрегации                            | Крысы <i>Wistar</i>                          | ФР                       | 1×  | нд   | Снижение базового и К <sup>+</sup> -стимулируемого уровня секреции дофамина в префронтальной коре без существенных признаков нейродегенерации  | [62]     |
| Аβ <sub>1-40</sub> , агрегация                                | Мыши <i>Albino Swiss</i>                     | ФР                       | 1×  | Нарушение кратковременной и долговременной памяти в тесте распознавания нового объекта   | Признаки окислительного стресса: повышение уровня интерлейкина 1β и TNF-1α, снижение интерлейкина 10   | [55]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , агрегация                               | Крысы <i>Wistar</i>                          | ФР                       | 1×  | Нарушение пространственной памяти в лабиринте Морриса (перерыв между пробами – 30 минут)   | Снижение активности СОД, повышение активности моноаминоксидазы, уровня интерлейкинов 1β, 6 и TNF-1α, а также количества нейронов с признаками апоптоза. Эффекты устранялись антагонистом полиаминового сайта глутаматных рецепторов скутеларином | [31]     |
| Смесь Аβ <sub>1-40</sub> и Аβ <sub>1-42</sub> , без агрегации | Крысы <i>Wistar</i>                          | Аβ <sub>40-1</sub>       | 14 дней через осмотическую мини-помпу                           | Снижение общей реактивности, нарушение долговременной депрессии и долговременной потенциации в цервикальных ганглиях   | нд   | [12]     |
| Аβ <sub>1-40</sub> , без агрегации                            | Крысы <i>Wistar</i>                          | ФР                       | 4-кратно через канюли или 14 дней через осмотическую мини-помпу | Нарушение долговременной памяти в модели распознавания объекта, сохранная сенсомоторная фильтрация   | Снижение активности холинацетилтрансферазы, субстанции Р и экспрессии соматостатина в коре и гиппокампе  | [47, 48] |
| Аβ <sub>25-35</sub> , без агрегации                           | Крысы <i>Wistar</i>                          | Аβ <sub>35-25</sub>      | 1×  | Нарушение пространственной памяти в лабиринте Морриса, нарушение гетеросинаптической фасилитации в срезах гиппокампа опытных животных при стимуляции ГАМК- и холинергического входов | нд   | [61]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , агрегация                               | Крысы <i>Wistar</i> и <i>Lister Hooded</i>   | Аβ <sub>35-25</sub>      | 1×  | Нарушение долговременной потенциации в гиппокампе только у крыс <i>Wistar</i> и только при низкой интенсивности стимуляции   | нд   | [27]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , без агрегации                           | Крысы <i>Wistar</i>                          | Аβ <sub>35-25</sub> , ФР | 1×  | Нарушение долговременной потенциации в гиппокампе при введении пептидов Аβ <sub>25-35</sub> и Аβ <sub>35-25</sub>  | нд   | [24]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , агрегация                                | Крысы <i>Wistar</i> (зрелые и старые)        | ДВ                       | 1×  | нд   | Возрастание интенсивности перекисного окисления липидов, изменения экспрессии NO-синтазы, только у старых крыс – повышение активности каспазы-3  | [20]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , без агрегации                           | Мыши   | ФР                       | 1×  | Нарушение рабочей памяти в Y-образном лабиринте, а также пассивного избегания через 7 и 14 дней после введения   | нд   | [37]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , агрегация                                | Мыши   | ФР                       | 1×  | Нарушение рабочей памяти в Y-образном лабиринте, а также пассивного избегания 14 дней после введения   | Отложения Аβ, признаки окислительного стресса  | [23]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , без агрегации                            | Мыши APP <sup>SWE</sup> /PS-1 <sup>DE9</sup> | ФР                       | 4 раза через 7 дней   | Нарушения долговременной пространственной памяти в лабиринте Морриса   | нд   | [66]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , без агрегации                            | Крысы <i>Wistar</i>                          | Аβ <sub>40-1</sub>       | 3 суток через осмотическую мини-помпу                           | Нарушение рабочей памяти в Y-образном лабиринте, долговременной пространственной памяти в лабиринте Морриса, пассивного избегания, развивающиеся от 25 к 85 дню                      | Нарушения холинергической иннервации коры, стриатума и гиппокампа, прогрессирующие к 85 дню  | [49]     |
| Аβ <sub>1-40</sub> , без агрегации                            | Крысы <i>Wistar</i>                          | Аβ <sub>40-1</sub>       | длительно через мини-помпу                                      | Незначительные нарушения пространственной рабочей памяти, восстановление после окончательного введения. Потенциация эффекта длительным пероральным ведением алюминия                 | нд   | [64]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , агрегация                               | Крысы <i>Wistar</i>                          | ФР                       | 1×  | Длительные (до 110 дней) нарушения рабочей и кратковременной, но не долговременной памяти  | нд   | [56]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , агрегация                               | Крысы <i>Wistar</i>                          | ФР                       | 1×  | Нарушения рабочей и долговременной памяти в радиальном лабиринте   | Уменьшение числа нейронов в поле СА1 гиппокампа  | [57]     |

Примечание: ФР – физиологический раствор, ДВ – дистиллированная вода, нд – нет данных, 1× – однократно. Если известна точная линия крыс или мышей, использованных в эксперименте, то это указано в табл.

В табл. 1 приведены результаты исследований, проведенных с использованием различных схем эксперимента. Разнообразие методических приемов и полученных результатов не дают возможности сделать однозначный вывод относительно преимуществ какого-либо протокола; при сравнении различных схем следует учитывать также соотношение затрат и качества.

Работы, исследующие влияние внутрижелудочкового введения Аβ-фрагментов трансгенным мышам, крайне немногочисленны и не выявляют преимуществ использования таких животных для фармакологических моделей БА. К тому же стоимость такой модели весьма высока, а использование в качестве скрининговой – проблематично. Существенными достоинствами обладает модель многократного введения Аβ-фрагментов крысам *Wistar*, в которой получены длительные когнитивные нарушения [49, 57]. При этом наиболее характерным является нарушение рабочей памяти, обеспечивающей выполнение навыка на основании взаимодействия между внутренней инструкцией и только что совершенным действием. В частности, рабочую память тестируют в лабиринте Морриса, когда животное должно находить скрытую под водой платформу, положение которой постоянно в течение сеанса, включающего несколько попыток, но меняется между сеансами. Существует модель тестирования рабочей памяти в радикальном многорукавном лабиринте с пищевым подкреплением, однако наиболее удобной и одновременно информативной является модель спонтанного чередования в Y-образном лабиринте, основанная на ориентировочно-исследовательской активности животных. При тестировании в этой модели мерой нарушения когнитивных процессов является количество повторных заходов животного в только что исследованные рукава лабиринта. Данные лите-

ратуры свидетельствуют, что именно этот вид когнитивных нарушений сохраняется в течение длительного времени после введения токсических Аβ-фрагментов. Что касается биохимических и морфологических маркеров окислительного стресса, нейровоспаления и нейродегенерации, то более эффективными являются агрегированные формы пептидов; кроме того, большая часть данных получена с использованием пептидов Аβ<sub>1-40/1-42</sub> [57].

Одной из особенностей данного способа введения является его генерализованность, поскольку нейротоксин попадает в цереброспинальную жидкость и разносится ею по разным отделам ЦНС. Так, в модели выявляют нарушения электрофизиологических показателей пластичности в гиппокампе, активности различных нейромедиаторных систем в коре больших полушарий. Показано даже, что внутрижелудочковое введение Аβ<sub>25-35</sub> вызывает уменьшение массы бета-клеток поджелудочной железы [51]. К настоящему моменту неизвестно, отражает ли это процессы, происходящие при развитии БА, хотя попадание в кровь токсичных Аβ-фрагментов вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера исключить нельзя. Тем более интересным представляется сравнение результатов, полученных при введении Аβ-фрагментов в желудочки и паренхиму мозга, в особенности в те его отделы, которые поражаются при БА в наибольшей степени.

#### Моделирование симптомов болезни Альцгеймера у лабораторных грызунов при введении Аβ-фрагментов в базальные ядра Мейнерта

Точечное введение фармакологических препаратов в скопления холинергических нейронов базальных ядер Мейнерта переднего мозга лишено недостатка интрацереб-

таблица 2: Моделирование симптомов БА у лабораторных грызунов при введении Аβ-фрагментов в базальные ядра Мейнерта.

| Аβ-фрагмент  | Животные            | Использование контрольного пептида | Режим введения | Эффекты  |  | Источник |
|--|---------------------|------------------------------------|----------------|--|--|----------|
|  |                     |                                    |                | Поведенческие, электрофизиологические  | Морфологические, биохимические, молекулярно-биологические  |          |
| Аβ <sub>23-35</sub> , без агрегации  | Крысы               | нд                                 | 1×             | нд   | Отложение амилоидных фибрилл, снижение секреции ацетилхолина в коре до 4 месяцев, восстановление – через 6 месяцев после операции                      | [19]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , без агрегации   | Крысы               | нд                                 | 1×             | нд   | Отложение амилоидных фибрилл до 4 месяцев, снижение секреции ацетилхолина в коре до 4 месяцев, восстановление – через 6 месяцев после операции         | [19]     |
| Аβ <sub>1-25</sub> , Аβ <sub>1-40</sub> , без агрегации                                      | Крысы <i>Wistar</i> | ФР                                 | 1×             | Изменение двигательной и ориентировочной активности  | Повышение внеклеточной концентрации возбуждающих аминокислот, снижение числа холинергических проекций в кору   | [33]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> , без агрегации  | Крысы               | ФР                                 | 1×             | Нарушение долговременной памяти в модели пассивного избегания  | Изменение активности генов, регулирующих апоптоз   | [5–8]    |
| Аβ <sub>25-35</sub> , Аβ <sub>1-40</sub> , агрегация   | Крысы               | Пептиды-скрамблеры                 | 1×             | Нарушение кратковременной памяти в тесте распознавания нового объекта (на первой неделе для Аβ <sub>25-35</sub> и только начиная с 60 дней – для Аβ <sub>1-40</sub> )                      | Отложение агрегированных форм пептидов, гибель холинергических нейронов (до 21 дня для Аβ <sub>25-35</sub> и не менее 60 дней для Аβ <sub>1-40</sub> ) | [28]     |
| Аβ <sub>1-42</sub> , агрегация   | Крысы               | Пептиды-скрамблеры                 | 1×             | нд   | Повышение экспрессии циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы, повышение содержания интерлейкина 1β экспрессии РЗМАРК, активация микроглии         | [29]     |
| Аβ <sub>25-35</sub> (Phe(SO <sub>3</sub> H) <sub>24</sub> ) <sub>25-35</sub> , без агрегации | Крысы <i>Wistar</i> | ФР                                 | 1×             | Нарушение рабочей памяти в Y-образном лабиринте, изменение двигательной активности (снижение в открытом поле, повышение в домашней клетке, нарушение памяти в модели пассивного избегания) | Снижение числа холинергических проекций в кору   | [35]     |

Примечание: обозначения те же, что указаны в примечании к табл. 1.



ровентрикулярного введения, поскольку в этом случае нейротоксин местно разрушает ядра, в первую очередь страдающие при БА, что приводит к нарушению эфферентных проекций к структурам головного мозга – гиппокампу и префронтальной коре [32, 42].

Поэтому широкое применение нашла экспериментальная модель, достаточно близкая по механизмам развития заболевания и воспроизводящая симптомы нарушения памяти при БА, в которой нейродегенеративный процесс вызывается введением нейротоксического фрагмента  $A\beta_{25-35}$  в базальные ганглии ядра Мейнerta, являющиеся одним из основных источников холинергических проекций в кору больших полушарий [5–9, 33, 35], которые в своем составе имеют также и глутаматергические нейроны [30]. Основанием для такого экспериментального подхода к моделированию БА являются данные о связи когнитивного дефицита с нарушением активности холинергических проекций в кору больших полушарий из базальных ядер мозга вследствие токсических воздействий на нейроны этих структур, в том числе глутамата и  $A\beta$  [22, 28, 33]. При использовании данной модели установлен факт развития распространенных дегенеративных изменений нейронов во фронтальной коре и гиппокампе, сопровождающийся когнитивными нарушениями, в частности, рабочей памяти в Y-образном лабиринте и долговременной памяти в модели пассивного избегания [9, 35]. Нарушается также распознавание объекта, т.е. воспроизводится один из основных симптомов когнитивного дефицита, характерного для БА. Выявляются признаки воспаления, а также снижения активности холинергической системы. Как видно из табл. 2, в случае использования агрегированных  $A\beta$ -фрагментов когнитивные нарушения и биохимические маркеры воспалительного процесса в мозге сохраняются в течение довольно долгого времени, при этом патологические

нарушения, вызванные  $A\beta_{25-35}$ , проявляются раньше, чем при введении  $A\beta_{1-40/42}$ , однако в последнем случае они сохраняются в течение более длительного времени. Несмотря на то, что в данной модели первично индуцируются нарушения холинергической системы, и ее применяют для тестирования потенциальных холинергических нейропротекторов, она выявляет также и нейропротекторное влияние антагониста глутаматных рецепторов мемантина в отношении активации астроглии и микроглии [13, 34].

Вместе с тем выраженные признаки нейродегенерации, выявленные классическими методами, как и в случае внутрижелудочкового введения, обнаруживаются в данной модели достаточно редко. В основном оценивают косвенные показатели клеточной гибели: активность каспазы-3, снижение уровня ацетилхолина и числа холинергических проекций в кору и гиппокамп. Некоторые исследователи используют для моделирования БА введение иботеновой кислоты в базальные ядра [19], однако конструктивная валидность такого приема невысока, так как сводит патогенез заболевания к глутаматной эксайтотоксичности.

#### Моделирование симптомов болезни Альцгеймера у лабораторных грызунов при введении $A\beta$ -фрагментов в гиппокамп

Гиппокамп также является структурой, в которой поражения при БА выражены в значительной степени. Первоначально изучение токсичности  $A\beta$ -фрагментов *in vitro* проводилось в основном на срезах гиппокампа. Однако первые работы, выполненные *in vivo* с введением  $A\beta$ -фрагментов в ткань гиппокампа, не обнаружили столь же выраженных признаков нейродегенерации, как в работах *in vitro*. В связи с этим многие исследователи изучают эффекты комбинированного введения  $A\beta$ -фрагментов с

таблица 3: Моделирование симптомов БА у лабораторных грызунов при введении  $A\beta$ -фрагментов в гиппокамп.

| Aβ-фрагмент   | Животные                    | Контроль         | Режим введения            | Эффекты  |   | Источник |
|---|-----------------------------|------------------|---------------------------|--|---|----------|
|   |                             |                  |                           | Поведенческие, электрофизиологические  | Морфологические, биохимические, молекулярно-биологические                             |          |
| $A\beta_{25-35}$ , без агрегации                      | Крысы <i>Wistar</i>         | $A\beta_{35-25}$ | 1×                        | Снижение нейрональной активности, подавление $\theta$ -ритма   | нд  | [52]     |
| $A\beta_{1-42}$ , агрегация                           | Крысы <i>Wistar</i>         | ДВ               | 1×                        | Нарушение памяти в модели зоосоциального распознавания с 22 до 65 дня  | Снижение уровня BDNF во фронтальной коре и 5-HT 2A рецепторов серотонина в гиппокампе | [21]     |
| $A\beta_{1-42}$ , агрегация + иботеновая кислота      | Крысы <i>Long-Evans</i>     | ДВ               | 1×                        | Нарушение рабочей памяти в водном лабиринте и радиальном лабиринте с пищевым подкреплением на 21 день  | Повышение уровня глиального кислого фибриллярного белка в гиппокампе                  | [38]     |
| $A\beta_{1-40}$ + иботеновая кислота                  | Крысы <i>Wistar</i>         | ДВ               | 1×                        | Нарушение пассивного избегания и активного избегания в Y-образном лабиринте на 14 день   | Признаки окислительного стресса   | [40]     |
| $A\beta_{1-40}$ , без агрегации                       | Крысы <i>Wistar</i>         | $A\beta_{40-1}$  | Длительно через минипомпу | Отсутствие нарушений пространственной и рабочей памяти, проявление эффекта только при одновременном внутривentricularном введении скополамина                                    | нд  | [64]     |
| 105-аминокислотный предшественник бета-амилоида       | Крысы <i>Wistar</i>         | ФР               | 1×                        | Нарушение рабочей памяти в лабиринте с пищевым подкреплением через 24 часа; эффект потенцируется введением фактора некроза опухолей TNF- $\alpha$ , но не интерлейкина 1 $\beta$ | нд  | [41]     |
| $A\beta_{25-35}$ , без агрегации + иботеновая кислота | Крысы <i>Wistar</i>         | ФР               | 1×                        | нд   | Гибель нейронов поля CA1  | [45]     |
| $A\beta_{1-40}$ , без агрегации                       | Крысы <i>Sprague-Dawley</i> | ДВ               | 1×                        | Не выявлено нарушений пространственной памяти в T-образном лабиринте с пищевым подкреплением   | Активация микроглии и гибель нейронов в поле CA1                                      | [43]     |
| $A\beta_{1-40}$ , агрегация + иботеновая кислота      | Крысы <i>Wistar</i>         | ФР               | 1×                        | Нарушения долговременной пространственной памяти в лабиринте Морриса, устраняемые мемантином   | Гибель нейронов (устраняется мемантином)  | [50]     |

Примечание: обозначения те же, что указаны в примечании к табл. 1.

различными нейротоксинами, в частности, иботеновой кислотой, вызывающей глутаматную эксайтотоксичность, холинотоксинами, факторами, вызывающими воспаление. Одновременно происходило развитие методов выявления признаков нейродегенеративных процессов в нервной ткани, позволяющее усовершенствовать модель. В итоге метод индукции симптомов БА введением Аβ-фрагментов в гиппокамп получил достаточно широкое распространение. Как и в случае с интрацеребровентрикулярным введением, после инъекций нейротоксинов в гиппокамп наблюдаются нарушения рабочей памяти, распознавания, долговременной пространственной памяти (табл. 3). При введении в гиппокамп более отчетливо по сравнению с другими моделями проявляется преимущество агрегированных форм Аβ-фрагментов, а также более длинных пептидов. Предсказательная валидность модели подтверждается снижением выраженности когнитивных нарушений и симптомов нейродегенерации при введении мемантина [50].

Аносмия (нарушение обоняния) часто наблюдается при БА [46]. Удаление обонятельных луковиц у грызунов в течение долгого времени применялось для исследования эмоциональных процессов, в частности, агрессии [59]. Наблюдения за поведением бульбэктомизированных животных выявили у них нарушения когнитивных функций, гибель холинергических нейронов и повышение уровня Аβ в мозге [1, 2, 16]. У них также нарушается долговременная потенциация в гиппокампе, являющаяся электрофизиологическим маркером синаптической пластичности [44]. Донепезил [65], а также мемантин [17], оказывают протективное действие на наблюдаемые симптомы, что свидетельствует о предсказательной валидности данной модели.

#### Оценка психотических симптомов болезни Альцгеймера у лабораторных грызунов

В целом необходимо отметить, что дифференциация начальных стадий БА от умеренных когнитивных нарушений представляет значительную проблему для психиатров и неврологов. В экспериментах на грызунах к настоящему времени разрешение этого вопроса практически невозможно. Одним из подходов может быть оценка психотических симптомов, которые наблюдаются у пациентов с БА. Показано, что одним из потенциальных диагностических признаков является предстимульное торможение акустической стартл-реакции – показатель фильтрации сенсорной информации, который нарушен уже на ранних стадиях БА и сохранен у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [63]. Модель предстимульного тормо-

жения воспроизводима у лабораторных животных и может быть использована для оценки моделей БА. Использование теста предстимульной модификации стартл-реакции может являться полезным инструментом для выбора наиболее адекватной модели. Это предположение также относится к моделям с использованием приматов [36]. С возрастом у многих представителей этого отряда появляются отложения Аβ, что зачастую сопровождается когнитивными нарушениями. Некоторые исследователи рассматривают старых особей приматов с отложениями Аβ в качестве естественной модели БА. Применение оценки показателей фильтрации сенсорной информации может оказаться полезным для верификации наличной валидности этой модели.

Однако в единственном исследовании, проведенном с использованием этого теста, при введении Аβ-фрагмента в желудочки мозга крыс нарушений выявлено не было [48]. Вместе с тем при нарушении функций базального ганглиального ядра снижение предстимульного торможения у крыс было показано в работах М. Ballmaier и соавт. [14, 15]. В предварительных исследованиях нами также было выявлено нарушение фильтрации сенсорной информации при введении Аβ-фрагмента в базальное ганглиальное ядро и восстановление показателей этого теста после введения дихолина сукцината, который, как обнаружено ранее [60], восстанавливает когнитивные функции и активность холинергической системы в коре больших полушарий. Таким образом, на основании имеющихся данных, наибольшей наличной валидностью характеризуется модель введения Аβ-фрагментов в базальное ганглиальное ядро.

#### Заключение

БА является одной из наиболее распространенных форм деменции, однако фармакологическими методами лечения до настоящего времени не удалось предотвратить прогрессирование заболевания, поэтому усилия ученых направлены на разработку и внедрение адекватных моделей, позволяющих исследовать и влиять на разные стадии патогенеза БА (особенно ранние) терапевтическими агентами. В настоящее время перспективной экспериментальной моделью БА, имеющей наибольшую валидность, является *in vivo* модель, основанная на введении Аβ-фрагментов в базальные ганглиальные ядра и позволяющая оценить широкий спектр поведенческих, биохимических и генетических критериев БА.

#### Список литературы

1. Александрова И.Ю., Кувичкин В.В., Кашипаров И.А. и др. Повышенный уровень бета-амилоида в мозге у бульбэктомизированных мышей. Биохимия. 2004. 69 (2): 218–224.
2. Бобкова Н.В., Нестерова И.В., Нестеров В.И. Состояние холинергических структур переднего мозга у бульбэктомизированных мышей. Бюлл. экспер. биол. 2001; 131 (5): 507–511.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. В.П. Фесенко. – М.: Ремедиум, 2000: 153–158.

4. Горбатов В.Ю., Трекова Н.А., Фомина В.Г., Давыдова Т.В. Антиамнестическое действие антител к глутамату при экспериментальной болезни Альцгеймера. Бюлл. экспер. биол. 2010; 150 (1): 28–30.
5. Колобов В.В., Давыдова Т.В., Фомина В.Г. Защитное действие антител к глутамату на повышенную экспрессию генов программируемой гибели клеток головного мозга крыс, вызванной введением бета-амилоидного фрагмента (25–35). Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014; 2: 133–141.
6. Колобов В.В., Давыдова Т.В., Захарова И.А. и др. Репрессирующее влияние антител к глутамату на экспрессию гена *Dffb* в мозге крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера. Молекуляр. биология. 2012; 46 (5): 757–765.

7. Колобов В.В., Фомина В.Г., Горбатов В.Ю., Давыдова Т.В. Сравнительный анализ эффектов антител к глутамату на нейрональную активность каспазы-3 и нарушения памяти у крыс, вызванные введением Аβ<sub>25-35</sub> в ядра Мейнерта. Патол. физиология и эксперим. терапия. 2013; 1: 27–32.
8. Колобов В.В., Фомина В.Г., Давыдова Т.В. Антитела к глутамату снижают нейротоксические эффекты Аβ<sub>25-35</sub> в транскриптоме клеток префронтальной коры головного мозга. Доклады Академии наук. 2012; 447 (3): 335–337.
9. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность препарата “Ноопепт” при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением β-амилоида<sub>25-35</sub> в базальные ядра Мейнерта крыс). Бюл. экспер. биол. 2008; 146 (7): 84–88.
10. Степанчев М.Ю., Гуляева Н.В. Инъекционные модели болезни Альцгеймера. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты. Под ред. Угрюмова М.В. М.: Наука, 2010: 364–380.
11. Сторожева З.И., Прошин А.Т., Жохов С.С. и др. Гексапептиды HLDf-6 и PEDF-6 восстанавливают память у крыс при хроническом введении бета-амилоидного пептида А-бета (25-35) в желудочки мозга. Бюл. экспер. биол. 2006; 141 (3): 292–296.
12. Alzoubi K.H., Alhaider I.A., Tran T.T. et al. Impaired neural transmission and synaptic plasticity in superior cervical ganglia from β-amyloid rat model of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2011; 8 (4): 377–384.
13. Arif M., Kato T. Increased expression of PAD2 after repeated intracerebroventricular infusions of soluble Abeta(25-35) in the Alzheimer's disease model rat brain: effect of memantine. Cell. Mol. Biol. Lett. 2009; 14 (4): 703–714.
14. Ballmaier M., Casamenti F., Scali C. et al. Rivastigmine antagonizes deficits in prepulse inhibition induced by selective immunolesioning of cholinergic neurons in nucleus basalis magnocellularis. Neuroscience. 2002; 114 (1): 91–98.
15. Ballmaier M., Casamenti F., Zoli M. et al. Selective immunolesioning of cholinergic neurons in nucleus basalis magnocellularis impairs prepulse inhibition of acoustic startle. Neuroscience. 2001; 108 (2): 299–305.
16. Bobkova N.V., Nesterova I.V., Dana R. et al. Morphofunctional changes in neurons in the temporal cortex of the brain in relation to spatial memory in bulbectomized mice after treatment with mineral ascorbates. Neurosci. Behav. Physiol. 2004; 34 (7): 671–676.
17. Borre Y., Bosman E., Lemstra S. et al. Memantine partly rescues behavioral and cognitive deficits in an animal model of neurodegeneration. Neuropharmacology. 2012; 62 (5–6): 2010–2017.
18. Bures J., Buresova O., Huston J.P. Techniques and basic experiments for the study of brain behavior. Amsterdam: Elsevier, 1987.
19. Casamenti F., Prosperi C., Scali C. et al. Morphological, biochemical and behavioural changes induced by neurotoxic and inflammatory insults to the nucleus basalis. Int. J. Dev. Neurosci. 1998; 16 (7–8): 705–714.
20. Cetin F., Yazihan N., Dincer S., Akbulut G. The effect of intracerebroventricular injection of beta amyloid peptide (1-42) on caspase-3 activity, lipid peroxidation, nitric oxide and NOS expression in young adult and aged rat brain. Turk. Neurosurg. 2013; 23 (2): 144–150.
21. Christensen R., Marcussen A.B., Wörtwein G. et al. Abeta(1–42) injection causes memory impairment, lowered cortical and serum BDNF levels, and decreased hippocampal 5 HT(2A) levels. Exp. Neurol. 2008; 210 (1): 164–171.
22. Cummings J.L., Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1998; 6 (2, Suppl. 1): 64–78.
23. Ding J., Xi Y.D., Zhang D.D. et al. Soybean isoflavone ameliorates β-amyloid 1-42-induced learning and memory deficit in rats by protecting synaptic structure and function. Synapse. 2013; 67 (12): 856–864.
24. Fluhrer R., Haass Ch. Intramembrane proteolysis by γ-secretase and signal peptide peptidases. Intracellular traffic and neurodegenerative disorders. Eds. George-Hyslop P.H.St., Mobley W.C., Christen Y. Berlin: Springer, 2009: 11–26.
25. Freir D.B., Holscher C., Herron C.E. Blockade of long-term potentiation by beta-amyloid peptides in the CA1 region of the rat hippocampus in vivo. J. Neurophysiol. 2001; 85 (2): 708–713.
26. Ganguly R., Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by Moringa oleifera. Indian. J. Med. Res. 2008; 128 (6): 744–751.
27. Gengler S., Gault V.A., Harriott P., Hölscher C. Impairments of hippocampal synaptic plasticity induced by aggregated beta-amyloid (25-35) are dependent on stimulation-protocol and genetic background. Exp Brain Res. 2007; 179 (4): 621–630.
28. Giovannelli L., Casamenti F., Scali C. et al. Differential effects of amyloid peptides beta-(1-40) and beta-(25-35) injections into the rat nucleus basalis. Neurosci. 1995; 66 (4): 781–792.
29. Giovannini M.G., Scali C., Prosperi C. et al. Beta-amyloid-induced inflammation and cholinergic hypofunction in the rat brain in vivo: involvement of the p38MAPK pathway. Neurobiol Dis. 2002; 11 (2): 257–274.
30. Gritti I., Mainville L., Mancina M., Jones B.E. GABAergic and other noncholinergic basal forebrain neurons, together with cholinergic neurons, project to the mesocortex and isocortex in the rat. J. Comp. Neurol. 1997; 383 (2): 163–177.
31. Guo L.L., Guan Z.Z., Huang Y. et al. The neurotoxicity of β-amyloid peptide toward rat brain is associated with enhanced oxidative stress, inflammation and apoptosis, all of which can be attenuated by scutellarin. Exp Toxicol Pathol. 2013; 65 (5): 579–584.
32. Haring J.H., Wang R.Y. The identification of some sources of afferent input to the rat nucleus basalis magnocellularis by retrograde transport of horseradish peroxidase. Brain Res. 1986; 366 (1–2): 152–158.
33. Harkany T., Abrahám I., Timmerman W. et al. Beta amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. Eur. J. Neurosci. 2000; 12 (8): 2735–2745.
34. Harkany T., Mulder J., Sasvári M. et al. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 and radical scavengers protect cholinergic nucleus basalis neurons against beta-amyloid neurotoxicity. Neurobiol. Dis. 1999; 6 (2): 109–121.
35. Harkany T., O'Mahony S., Kelly J.P. et al. Beta-amyloid (Phe(SO<sub>3</sub>H)<sub>24</sub>)<sub>25-35</sub> in rat nucleus basalis induces behavioral dysfunctions, impairs learning and memory and disrupts cortical cholinergic innervation. Behav. Brain Res. 1998; 90 (2): 133–145.
36. Heuer E., Rosen R.F., Cintron A., Walker L.C. Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. Curr. Pharm. Des. 2012; 18 (8): 1159–1169.
37. Hiramatsu M., Inoue K., Kameyama T. Dynorphin A-(1-13) and (2-13) improve beta-amyloid peptide-induced amnesia in mice. Neuroreport. 2000; 11 (3): 431–435.
38. Hruska Z., Dohanich G.P. The effects of chronic estradiol treatment on working memory deficits induced by combined infusion of beta-amyloid (1-42) and ibotenic acid. Horm Behav. 2007; 52 (3): 297–306.
39. Kubo T., Nishimura S., Kumagai Y., Kaneko I. In vivo conversion of racemized β-amyloid ([D Ser<sup>26</sup>]Aβ<sub>1-40</sub>) to truncated and toxic fragments ([D Ser<sup>26</sup>]Aβ<sub>25-35/40</sub>) and fragment presence in the brains of Alzheimer's patients. J. Neurosci. Res. 2002; 70 (3): 474–483.
40. Li Y., Qin H.Q., Chen Q.S., Wang J.J. Behavioral and neurochemical effects of the intrahippocampal co-injection of beta-amyloid protein 1-40 and ibotenic acid in rats. Int. J. Neurosci. 2004; 114 (12): 1521–1531.
41. Matsumoto Y., Watanabe S., Suh Y.H., Yamamoto T. Effects of intrahippocampal CT105, a carboxyl terminal fragment of beta-amyloid precursor protein, alone/with inflammatory cytokines on working memory in rats. J. Neurochem. 2002; 82 (2): 234–239.
42. Mesulam M.M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). Neurosci. 1983; 10 (4): 1185–1201.
43. Miguel-Hidalgo J.J., Alvarez X.A., Cacabelos R., Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid (1-40). Brain Res. 2002; 958 (1): 210–221.
44. Moriguchi S., Han F., Nakagawasai O. et al. Decreased calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C activities mediate impairment of hippocampal long-term potentiation in the olfactory bulbectomized mice. Neurochem. 2006; 97 (1): 22–29.
45. Morimoto K., Yoshimi K., Tonohiro T. et al. Co-injection of beta-amyloid with ibotenic acid induces synergistic loss of rat hippocampal neurons. Neurosci. 1998; 84 (2): 479–487.



46. *Murphy C.* Loss of olfactory function in dementing disease. *Physiology & Behavior* 1999; 66: 177–182.
47. *Nag S., Tang F., Yee B.K.* Chronic intracerebroventricular exposure to beta-amyloid (1-40) impairs object recognition but does not affect spontaneous locomotor activity or sensorimotor gating in the rat. *Exp. Brain Res.* 2001; 136 (1): 93–100.
48. *Nag S., Yee B.K., Tang F.* Reduction in somatostatin and substance P levels and choline acetyltransferase activity in the cortex and hippocampus of the rat after chronic intracerebroventricular infusion of beta-amyloid (1–40). *Brain Res. Bull.* 1999; 50 (4): 251–262.
49. *Nakamura S., Murayama N., Noshita T. et al.* Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide. *Brain Res.* 2001; 912 (2): 128–136.
50. *Nakamura S., Murayama N., Noshita T. et al.* Cognitive dysfunction induced by sequential injection of amyloid-beta and ibotenate into the bilateral hippocampus; protection by memantine and MK-801. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 548 (1–3): 115–122.
51. *Park S., Kim D.S., Kang S., Moon N.R.*  $\beta$ -Amyloid-induced cognitive dysfunction impairs glucose homeostasis by increasing insulin resistance and decreasing  $\beta$ -cell mass in non-diabetic and diabetic rats. *Metabolism* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.007>
52. *Peña F., Ordaz B., Balleza-Tapia H. et al.* Beta-amyloid protein (25-35) disrupts hippocampal network activity: role of Fyn-kinase. *Hippocampus.* 2010; 20 (1): 78–96.
53. *Pike C.J., Walencewicz-Wasserman A.J., Kosmoski J. et al.* Structure-activity analyses of beta-amyloid peptides: contributions of the beta 25–35 region to aggregation and neurotoxicity. *J. Neurochem.* 1995; 64 (1): 253–265.
54. *Schindler H., Rush D.K., Fielding S.* Nootropic drugs: animal models for studying effects on cognition. *Drug Rev. Res.* 1984; 4 (5): 567–576.
55. *Souza L.C., Filho C.B., Goes A.T. et al.* Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by  $\beta$ -amyloid<sub>1-40</sub> peptide. *Neurotox. Res.* 2013; 24 (2): 148–163.
56. *Stepanichev M.Y., Moiseeva Y.V., Lazareva N.A. et al.* Single intracerebroventricular administration of amyloid-beta (25-35) peptide induces impairment in short-term rather than long-term memory in rats. *Brain Res. Bull.* 2003; 61 (2): 197–205.
57. *Stepanichev M.Y., Zdobnova I.M., Zarubenko I.I. et al.* Differential effects of tumor necrosis factor-alpha co-administered with amyloid beta-peptide (25–35) on memory function and hippocampal damage in rat. *Behav. Brain Res.* 2006; 175 (1): 352–361.
58. *Stepanichev M.Y., Zdobnova I.M., Zarubenko I.I. et al.* Amyloid-beta (25-35)-induced memory impairments correlate with cell loss in rat hippocampus. *Physiol. Behav.* – 2004; 80 (5): 647–655.
59. *Stock H.S., Hand G.A., Ford K., Wilson M.A.* Changes in defensive behaviors following olfactory bulbectomy in male and female rats. *Brain Res.* 2001; 903 (1–2): 242–246.
60. *Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V. et al.* Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol.* 2008; 8: 1. doi: 10.1186/1471-2210-8-1.
61. *Sun M.-K., Alkon D.L.* Impairment of hippocampal heterosynaptic transformation and spatial memory by  $\beta$ -amyloid<sub>25-35</sub>. *J. Neurophysiol.* 2002; 87: 2441–2449.
62. *Trabace L., Kendrick K.M., Castrignanò S. et al.* Soluble amyloid beta 1-42 reduces dopamine levels in rat prefrontal cortex: relationship to nitric oxide. *Neuroscience.* 2007; 147 (3): 652–663.
63. *Ueki A., Goto K., Sato N. et al.* Prepulse inhibition of acoustic startle response in mild cognitive impairment and mild dementia of Alzheimer type. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 60 (1): 55–62.
64. *von Linstow-Roloff E., Platt B., Riedel G.* No spatial working memory deficit in beta-amyloid-exposed rats. A longitudinal study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26 (5): 955–970.
65. *Yamamoto Y., Shioda N., Han F. et al.* [Donepezil-induced neuroprotection of acetylcholinergic neurons in olfactory bulbectomized mice]. [Article in Japanese] *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130 (5): 717–721.
66. *Yang SG, Wang SW, Zhao M. et al.* A peptide binding to the  $\beta$ -site of APP improves spatial memory and attenuates A $\beta$  burden in Alzheimer's disease transgenic mice. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48540. doi: 10.1371/journal.pone.0048540.

## Modern pharmacological models of Alzheimer's disease

V.V. Kolobov, Z.I. Storozheva

Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Sciences;  
Serbsky National Research Centre for Social and Forensic Psychiatry (Moscow)

**Keywords:** Alzheimer's disease, experimental models, neurotoxic beta-amyloid fragments.

*In vivo* experimental models of Alzheimer's disease are powerful tools for studying the mechanisms of pathogenesis and the search for new therapeutic agents. Pharmacological models, based on the injection of neurotoxins (beta-amyloid fragments, cholinotoxins, ibotenic acid) into the brain allow simulation the

cognitive impairment typical for Alzheimer's disease, and yield evaluation the impact of drugs on various indicators (biochemical, genetic, electrophysiological). The most validity was showed for the *in vivo* model of neurotoxic beta-amyloid fragments injection into basal forebrain nuclei.

**Контактный адрес:** Колобов Виталий Викторович – асп. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (499) 740-80-79; e-mail: f.neurochemistry@gmail.com;

Сторожева З.И. – вед. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

# Значение состояния различных проводящих путей головного мозга в восстановлении функции ходьбы у пациентов, перенесших ИНСУЛЬТ

А.С. Кадыков, Ю.Д. Бархатов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Кортикоспинальный тракт (КСТ) является важнейшим проводящим путем головного мозга, участвующим в осуществлении двигательной деятельности, однако не до конца ясна функциональная роль и КСТ, и других проводящих путей в реализации такой социально значимой функции, как ходьба у больных, перенесших инсульт. После поражения КСТ происходит структурная реорганизация не только самого КСТ с обеих сторон, но и других проводящих путей, в том числе относящихся к экстрапирамидной системе: кортикорегикулярного (КРП) и кортикоспинального (КРСТ) трактов. С помощью современных методов нейровизуализации показано, что Валлеровская дегенерация КСТ не является единственным предиктором неблагоприятного восстановления двигательных функций после инсульта, в то время как компенсаторное увеличение объема волокон КРП в неповрежденном полушарии может положительно влиять на восстановление функции паретичной ноги. Проведение дальнейших исследований по изучению функционального значения КРП, КРСТ и других проводящих путей в восстановлении функции ходьбы у постинсультных больных позволит уточнить механизмы нейропластичности и прогностические факторы восстановления с целью оптимизации персонализированного подхода к реабилитации постинсультных пациентов.*

**Ключевые слова:** проводящие пути, функция ходьбы, нейропластичность, инсульт.

**В**едущее место среди заболеваний нервной системы занимает цереброваскулярная патология. Инвалидизация трудоспособного населения чаще всего связана с последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [7, 8, 10]. Поэтому крайне актуальным является повышение эффективности реабилитационной помощи этим больным.

Частота всех случаев инсульта в России составляет 250–350 на 100 тыс. населения в год. Среди пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются 23% лиц трудоспособного возраста, к 1 году с момента развития инсульта полностью зависимы от помощи окружающих от 5 до 13% заболевших, постоянная медико-социальная поддержка требуется 85% больных [7, 10].

Доля пациентов, перенесших ОНМК, у которых наблюдалась стойкая утрата трудоспособности, в структуре всех случаев первичного выхода на инвалидность пациентов с заболеваниями нервной системы за период 2007–2011 гг. составила от 15 до 18% [9]. Среди причин инвалидизации пациентов, перенесших инсульт, около 20–30% связано с нарушением функции ходьбы [16].

В основе восстановления нарушенных функций после инсульта и других повреждений головного мозга лежат механизмы нейропластичности, под которой подразумевается способность различных отделов центральной нервной системы к реорганизации за счет, прежде всего, структурных изменений в веществе мозга [3, 11]. Появление новых методов диагностики открыло дополнительные возможности для изучения механизмов нейропластичности при

нарушении двигательных функций после инсульта. В настоящее время остается во многом не ясным значение структурной целостности различных проводящих путей головного мозга в процессе восстановления двигательных функций после перенесенного ОНМК.

Значение структурно-функционального состояния различных проводящих путей головного мозга как индикатора реабилитационного потенциала в последние годы начало привлекать внимание исследователей. Однако к настоящему времени лишь единичные работы посвящены данной проблеме.

К основным эфферентным проводящим путям, исходящим из коры больших полушарий, осуществляющих и регулирующих двигательную деятельность, относятся пирамидные пути: кортикоспинальный и кортикобульбарный, а также экстрапирамидные пути: кортикоспинальный и кортикорегикулоспинальный. Важнейшее значение в реализации произвольных целенаправленных движений принадлежит пирамидному тракту [1, 4], хотя провести четкую функциональную грань между пирамидной и экстрапирамидной системами достаточно трудно. Для пирамидного тракта соблюдается принцип соматотопической проекции. Проекция этого тракта наиболее характерна для дистальной мускулатуры руки, т.е. для мышц кисти, предплечья (55% волокон), в меньшей степени – для мышц стопы и голени (25%) и для проксимальных мышц – 20% [1]. Пирамидный и кортикоспинальный тракты преимущественно иннервируют дистальную мускулатуру и контролируют ее движения, тогда как кортикорегикулоспинальный тракт иннервирует аксиальную мускулатуру, проксимальную мускулатуру конечностей и в большей степени обеспечивает

функции равновесия и поддержания позы [1, 2, 6, 12, 16, 31], что имеет важное значение для осуществления ходьбы.

Сохранение или восстановление структурной целостности КСТ является обязательным для благоприятного восстановления нарушенных двигательных функций у больных с инсультом, однако, несмотря на проведенные исследования, функциональная роль КСТ и других проводящих путей в восстановлении двигательных нарушений остается не до конца ясной.

В 1988 г. M.J. Kuhn и соавт. показано, что МРТ является чувствительным методом прижизненной оценки Валлеровской дегенерации проводящих путей головного мозга [20]. До настоящего времени единственным неинвазивным способом прижизненного изучения проводящих путей является метод диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ), являющейся модификацией диффузионно-взвешенной МРТ. ДТ-МРТ позволяет определить не только величину, но и направленность (анизотропию) диффузии молекул воды [5, 6, 24, 32, 33]. В настоящее время наиболее оптимальным способом оценки структурно-функционального значения проводящих путей головного мозга является сочетание следующих инструментально-диагностических методов: 1) получение информации о структурной целостности тракта с помощью ДТ-МРТ; 2) получение информации о происхождении проводящих путей на корковом уровне с использованием функциональной МРТ (фМРТ); 3) получение информации о функциональных характеристиках проводящих путей с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [17].

В ряде исследований изучалось структурное и функциональное состояние КСТ при разной степени выраженности двигательных нарушений после инсульта и его роль в восстановлении движений. Многочисленными работами, в том числе с применением ДТ-МРТ, установлено, что признаки Валлеровской дегенерации КСТ в виде уменьшения фракционной анизотропии (ФА) визуализируются уже в течение первых двух недель ишемического инсульта, положительно коррелируют с тяжестью поражения двигательных функций и ассоциируются с менее благоприятным прогнозом их восстановления [18, 19, 21, 23, 25, 28, 30, 32–34]. Имеются данные об изменении ФА КСТ уже в первые часы развития инфаркта головного мозга [26].

В исследовании J.D. Schaechter и соавт. было показано, что двигательные навыки достоверно положительно коррелировали с состоянием обоих КСТ, определяемым с помощью значений ФА [28]. На основании исследования сделаны выводы, что степень двигательного восстановления паретичной руки у пациентов с постинсультным гемипарезом связана с состоянием КСТ обоих полушарий, что в свою очередь может отражать результат ремоделирования КСТ с обеих сторон. Сходные результаты продемонстрированы другими авторами в отношении функции ходьбы [18]. В исследовании J. Puig и соавт. [25] показано, что уменьшение ФА пораженного КСТ на уровне моста на 30 день после инсульта является независимым предиктором более длительного восстановления движений и функции ходьбы в течение ближайших 2 лет. При этом количественное значение ФА контралатерального к очагу КСТ к 30 дню после инсульта увеличивалось пропорционально тяжести двигательного дефицита. Существуют единичные сведения о том, что в восстановлении утраченных двигательных функций, помимо пирамидного тракта, важное значение имеет

структурная целостность межполушарных транскаллозальных волокон, соединяющих первичную моторную кору с обеих сторон [21].

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований по изучению структурной перестройки КСТ, контралатерального к очагу поражения и его роли в восстановлении двигательных функций у постинсультных больных с различной степенью двигательного дефицита. Изучение клинических особенностей больных с гемипарезом в отдаленном периоде инсульта, имеющих полное повреждение пирамидного тракта, выявило у всех больных грубые двигательные нарушения верхних конечностей и дистально расположенных мышц нижних конечностей, в то время как у большей части больных сохранялась способность самостоятельного передвижения [14]. Эти наблюдения позволяют предположить, что структурная целостность контралатерального КСТ в восстановлении функции ходьбы не играет определяющей роли.

Примерно 40% волокон КСТ исходят из первичной моторной коры, 30% – из премоторной и дополнительной моторной коры и около 30% – из соматосенсорных областей, расположенных сзади центральной борозды. Изучение микроструктурной целостности КСТ, исходящего из 4-х моторных зон, показало, что восстановление функции сжатия руки непосредственно зависит от целостности путей КСТ, исходящих из первичной моторной коры, а структурная целостность волокон КСТ, исходящих из премоторной коры, по-видимому, способствует лучшему восстановлению двигательных функций в целом [29].

Восстановление функции ходьбы имеет первостепенное значение для бытовой и социальной реадaptации пациента. Хотя установлено, что основным предиктором восстановления двигательных функций, в том числе и функции ходьбы, является объем и локализация очага поражения [8], в клинической практике иногда встречаются случаи, что при примерно одинаковых размерах и локализации очага наблюдаются различные исходы восстановления. Попытка объяснить этот феномен приводится в последних работах с использованием ДТ-МРТ.

В отношении восстановления функций паретичной ноги после инсульта показана значимость премоторной коры [22]. Высказано предположение, что функционированию проксимальных отделов ноги способствует сохранность кортикоретикулоспинального пути. С помощью сочетания ТМС и фМРТ доказана важная роль задних отделов премоторной коры в восстановлении двигательных функций после инсульта [13]. Известно, что одним из основных путей, идущих из премоторной коры, помимо кортикоспинального пути, является КРПП [6, 16]. С помощью ДТ-МРТ и ТМС показано, что у пациентов с более грубыми парезами проксимальных мышц имеются более выраженные структурные повреждения КРПП, чем КСТ [15]. При сравнительном изучении значения целостности КРПП и КСТ в восстановлении функции ходьбы после инсульта были получены неожиданные результаты. В пораженном полушарии существенных различий по показателям диффузионно-тензорного изображения в КРПП между подгруппами пациентов не было, однако в интактном полушарии у способных ходить пациентов был значительно больший объем волокон КРПП по сравнению с таковым у неходящих пациентов и здоровых лиц контрольной группы. Выявлена положительная корреляция между объемом



волокон КРПП в интактном полушарии и степень восстановления ходьбы. В отличие от этого характеристики КСТ по диффузионно-тензорному изображению в неповрежденном полушарии не коррелировали со степенью восстановления ходьбы. Был сделан вывод, что увеличенный объем волокон КРПП в неповрежденном полушарии, по всей вероятности, связан с восстановлением функции ходьбы у пациентов в отдаленном периоде инсульта, и компенсаторное увеличение КРПП в неповрежденном полушарии является одним из нейропластических механизмов восстановления ходьбы [16]. Также имеются данные, свидетельствующие о структурной перестройке КРСР при поражении пирамидного тракта. Выявлена значительная положительная корреляция между структурной целостностью кортикосубральных волокон на стороне поражения и степенью восстановления двигательных функций у больных с инсультом [27]. Эти наблюдения позволяют сделать предположение о том, что КРСР и КРПП, по-види-

мому, частично берут на себя функцию поврежденного КСТ.

Представленные результаты показывают, что классические представления о Валлеровской дегенерации пирамидного пути, как о единственном факторе, влияющем на восстановление двигательных функций после инсульта, должны быть подвергнуты определенному пересмотру. Это требует дальнейших проспективных исследований по изучению роли проводящих путей головного мозга, включая КРПП и КРСР для уточнения механизмов нейропластичности, в том числе при таком социально значимом аспекте, как восстановление функции ходьбы у постинсультных больных. Результаты будущих исследований позволят улучшить индивидуальное прогнозирование восстановления после инсульта и определить выбор оптимальной тактики и объема лечения у каждого конкретного больного, также учитывая возможности метода ТМС.

## Список литературы

1. Антонен Е.Г. Проводящие пути спинного мозга (анатомо-физиологические и неврологические аспекты): учебное пособие. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2001.
2. Баркер Р., Барази С., Нил М. Наглядная неврология: Учебное пособие. Под редакцией Скворцовой В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Бушневая С.Н., Кадыков А.С., Черникова Л.А. Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 2 (1): 4–8.
4. Данилова Н.Н. Физиология высшей нервной деятельности. Ростов-на-Дону: «Феникс», 2005.
5. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2012; 2 (6): 4–10.
6. Добрынина Л.А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 3 (5): 53–61.
7. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М: Миклош, 2005.
9. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Лебедева А.В., Бойко А.Н. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью в амбулаторно-поликлинических условиях. Нервные болезни 2013; 3: 30–38.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М: МЕДпресс-информ, 2006.
11. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронаука – прогноз развития. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 1 (1): 5–9.
12. Шильговский В.В. Основы нейрофизиологии: Учебное пособие для студентов вузов. М.: Аспект Пресс, 2000.
13. Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F. et al. The role of contralateral dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. J. Neurosci. 2010; 30: 11926–11937.
14. Cho H.M., Choi B.Y., Chang C.H. et al. The clinical characteristics of motor function in chronic hemiparetic stroke patients with complete corticospinal tract injury. NeuroRehabilitation 2012; 31: 207–213.
15. Do K.H., Yeo S.S., Lee J., Jang S.H. Injury of the corticoreticular pathway in patients with proximal weakness following cerebral infarct: diffusion tensor tractography study. Neurosci Lett. 2013; 546: 21–215.
16. Jang S.H., Chang C.H., Lee J. et al. Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients. Stroke 2013; 44: 1099–1104.
17. Jang S.H. The role of the corticospinal tract in motor recovery in patients with a stroke: A review. NeuroRehabilitation. 2009; 24(3): 285–290.
18. Jayaram G., Stagg C.J., Esser P. et al. Relationships between functional and structural corticospinal tract integrity and walking post stroke. Clin. Neurophysiol. 2012; 123: 2422–2428.
19. Kim E.H., Lee J., Jang S.H. Motor outcome prediction using diffusion tensor tractography of the corticospinal tract in large middle cerebral artery territory infarct. NeuroRehabilitation 2013; 32: 583–590.
20. Kuhn M.J., Johnson K.A., Davis K.R. et al. Wallerian degeneration: evaluation with MR imaging. Radiology 1988; 168: 199–202.
21. Lindenberg R., Zhu L.L., Rüber T., Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. Hum. Brain Mapp. 2012; 33: 1040–1051.
22. Miyai I., Suzuki T., Kang J. et al. Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke 1999; 30: 1380–1383.
23. Orita T., Tsurutani T., Izumihara A., Kajiwara K. Early, evolving Wallerian degeneration of the pyramidal tract in cerebrovascular diseases: MR study. J. Comput. Assist. Tomogr. 1994; 18: 943–946.
24. Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J. et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology 1996; 201: 637–648.
25. Puig J., Blasco G., Daunis-I-Estadella J. et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke. Stroke 2013; 44: 2016–2018.
26. Puig J., Blasco G., Daunis-I-Estadella J. et al. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the first 4.5 hours. Stroke 2013; 44: 1162–1165.
27. Rüber T., Schlaug G., Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. Neurology 2012; 79: 515–522.
28. Schaechter J.D., Fricker Z.P., Perdue K.L. et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. Hum Brain Mapp. 2009; 30: 3461–3474.

29. Schulz R., Park C.H., Boudrias M.H. et al. Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke* 2012; 43: 2248–2251.
30. Song F., Zhang F., Yin D.Z. et al. Diffusion tensor imaging for predicting hand motor outcome in chronic stroke patients. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40: 126–133.
31. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1483–1491.
32. Thomalla G., Glauche V., Koch M.A. et al. Diffusion tensor imaging

detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767.

33. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 269–272.

34. Yin D., Yan X., Fan M. et al. Secondary degeneration detected by combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics in subcortical strokes with different outcomes in hand function. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 1341–1347.

## The value of various brain pathways impairment in the post-stroke rehabilitation of walking function

A.S. Kadykov, Yu.D. Barkhatov

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

**Keywords:** brain pathways, walking function, neuroplasticity, stroke.

Corticospinal tract (CST) is the major brain pathway yielding motor activity; however, functional role of the CST and other pathways in the implementation of such a socially important function as walking in patients with stroke is not completely clear. Following the CST lesion the process of recovery involves not only CST on both sides but also other pathways, including the extrapyramidal tracts: corticoreticular (CRP) and corticorubrospinal (CRSP) pathways. With the help of modern neurovisualization methods we

showed that Wallerian degeneration of the CST is not the only predictor of poor recovery of motor function after stroke, whereas a compensatory increase in fiber volume of CRP on the opposite side may improve recovery of affected leg. Further studies of the functional significance of brain pathways including the CRP and CRSP in the recovery of post-stroke walking function will clarify the mechanisms of neuroplasticity and predictors of recovery to optimize the personalized approach to rehabilitation.

**Контактный адрес:** Бархатов Юрий Дмитриевич – клинич. ординатор ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел./факс: +7 (495) 490-22-10, e-mail: yuri-mozg110889@yandex.ru;

Кадыков А.С. – рук. 3-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

# Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.Р. Добрушина, И.В. Сидякина, К.В. Лядов, Т.В. Шаповаленко, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина, Е.В. Печенкова, С.А. Казымаев, А.Д. Румшинская

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва)

*Травматическое поражение лобных долей головного мозга приводит к глубокой социальной дезадаптации больных вследствие когнитивных и поведенческих нарушений. Ввиду малой эффективности традиционных подходов целесообразна разработка дополнительных методов восстановления функций лобных долей. Известно, что ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) левой дорсолатеральной области приводит к улучшению кратковременной и долговременной памяти, когнитивной беглости, способности к решению задач при деменции. Однако позитивные результаты воспроизводятся не во всех исследованиях, что может быть связано с отсутствием индивидуализации лечения – определением зоны воздействия на основании исключительно анатомических ориентиров. Авторами статьи при посттравматическом повреждении лобных долей головного мозга применяется ритмическая навигационная ТМС левой дорсолатеральной префронтальной области с выбором зоны-мишени на основании функциональной МРТ. Продемонстрировано клиническое наблюдение, свидетельствующее об эффективности такого подхода. У больного с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) после 15 сессий ТМС отмечалось существенное улучшение состояния – повышение нейродинамических показателей, появление способности целенаправленного извлечения опыта и обобщения, улучшение планирования, контроля, коррекции совершаемых ошибок.*

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, черепно-мозговая травма, лобные доли головного мозга, дорсолатеральная префронтальная область, управляющие функции головного мозга.

## Введение

Последствия ЧМТ являются значимой причиной инвалидизации людей молодого возраста [3]. При этом наряду с двигательным дефицитом не меньшее значение имеют когнитивные и эмоциональные нарушения, затрудняющие возвращение больных к труду и препятствующие их самостоятельности в быту. Особенно сложной задачей представляется социальная реадaptация больных с повреждением лобных долей головного мозга. Эти доли отвечают за ряд функций, необходимых для эффективного существования в обществе – управляющие функции [2] (планирование, регуляция и контроль деятельности, целенаправленность, рабочая память, решение задач, когнитивная беглость и гибкость, критика), внимание (концентрация, объем, распределение, селективность, гибкость и устойчивость), социальные когнитивные функции (восприятие социального контекста, следование социальным правилам, понимание эмоций, целей и намерений окружающих, контроль аффекта, вынесение моральных суждений) [18].

Как следствие, больные с поражением лобных долей головного мозга нередко оказываются не способными к какому-либо труду, к выстраиванию межличностных отношений, управлению собственными финансами, взаимодействию с государственными службами и становятся зависимыми от посторонней помощи. Безразличие к

имеющимся нарушениям, инертность в обучении и поведенческая расторможенность затрудняют взаимодействие с реабилитационной командой, что препятствует проведению восстановительного лечения. Недостаточная эффективность реабилитации больных с лобным синдромом диктует необходимость поиска альтернативных подходов.

## Опыт применения ритмической ТМС в когнитивной реабилитации

В последние годы с целью повышения эффективности программ нейрореабилитации стали использовать центральные стимуляционные технологии, направленные на активизацию процессов нейропластичности. Из них наибольшее признание получила ритмическая ТМС [4, 22]. Суть методики заключается в воздействии на выбранные зоны головного мозга переменным магнитным полем, генерируемым койлом (специальная катушка – индуктор магнитного поля). По механизму электромагнитной индукции в подлежащих койлу нейронах возникают электрические токи, что в зависимости от частоты стимуляции приводит к активации (5–20 Гц) или угнетению (0,2–1 Гц) соответствующих участков головного мозга. Помимо непосредственного стимулирующего или угнетающего воздействия, ТМС множественными импульсами (ритмическая ТМС) оказывает долговременные эффекты, связанные с активацией процессов нейропластичности [27].

Ритмическую ТМС первичной моторной коры успешно применяют для восстановления двигательных функций после повреждения головного мозга [5]. В то же время, вопрос о целесообразности использования ТМС в когнитивной реабилитации остается недостаточно изученным. Описания клинических случаев и небольшие контролируемые исследования свидетельствуют об эффективности ТМС в лечении афазий, а также об улучшении восприятия игнорируемой половины пространства после стимуляции правой и/или угнетения левой заднетеменной области при левосторонней пространственной агнозии [7, 15, 17, 24].

Данные литературы о лечении посттравматических нарушений управляющих функций мозга с помощью ТМС в настоящее время ограничиваются единичным описанием клинического случая [20]. М. Pachalska и соавт. использовали ТМС в программе реабилитации больного 26-ти лет со стойкими последствиями тяжелой ЧМТ в правой гемисфере головного мозга. При нейропсихологическом обследовании были выявлены анозогнозия, трудности переключения, персеверации, изменения поведения по типу лобного синдрома (импульсивность, спонтанность, отсутствие мотивации на реабилитацию). Эти нарушения приводили к полной социальной дезадаптации больного. При функциональном исследовании (тип исследования и методику его интерпретации авторы не указывают) была выявлена избыточная активация лобной и теменной областей слева. По этой причине М. Pachalska и соавт. провели больному 20 сеансов ритмической ТМС, включавшей стимуляцию правых (5 Гц) и угнетение левых (1 Гц) лобной и теменной областей. В результате лечения отмечалось значительное улучшение состояния пациента, проявлявшееся как при выполнении нейропсихологических тестов (способность к переключению, повышение объема кратковременной памяти, возможность удержания плана действий, анализ возникающих ошибок), так и в поведении (снижение всех доменов опросника лобного поведения Frontal Behavioral Inventory).

Учитывая недостаток данных о лечении нарушений управляющих функций методом ТМС при локальных повреждениях головного мозга, представляется целесообразным обратиться к опыту, полученному в смежных областях. В многочисленных, однако небольших по объему исследованиях (более 30 работ; от 1 до 44 больных), была изучена возможность применения ритмической ТМС для улучшения когнитивных функций при деменции альцгеймеровского и других типов, умеренных когнитивных нарушениях, депрессии, а также у здоровых добровольцев. Полученные данные были обобщены в нескольких систематических обзорах [8, 12]. Большинство авторов воздействовали на левую дорсолатеральную префронтальную область (DLPFC) – зону головного мозга, известную своей ролью в реализации управляющих функций. Параметры ТМС варьировали от исследования к исследованию. В большинстве работ проводили 10 сессий ТМС за две недели. Левую DLPFC идентифицировали по данным МРТ головного мозга с использованием навигационной системы либо на основании внешних анатомических ориентиров.

По завершении курса лечения в большинстве работ наблюдали увеличение объема рабочей памяти, словесной беглости, концентрации внимания, способности к переключению. Однако следует отметить, что при сход-

ных группах больных, параметрах стимуляции и использованных психометрических методиках отдельные исследователи не обнаруживали позитивных эффектов ритмической ТМС. Вариабельность эффектов может быть связана как с небольшим числом испытуемых, включенных в исследования, так и с трудностями выбора адекватной зоны-мишени для стимуляции. Следует отметить, что, в отличие от ТМС первичной моторной коры, при которой положение койла верифицируют по вызванному моторному ответу, при стимуляции DLPFC адекватность позиционирования койла вызывает сомнения. Использование внешних ориентиров и даже нейронавигации по анатомическим данным МРТ нельзя считать гарантией того, что воздействие проводится на функционально значимую зону.

### Клиническое наблюдение

Больной 19-ти лет, студент 3-го курса юридического вуза, поступил в ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России через 2 месяца после получения закрытой ЧМТ: ушиба головного мозга тяжелой степени, внутрижелудочкового кровоизлияния, диффузного аксонального повреждения (пострадал в ДТП). По данным КТ головного мозга в день травмы: внутрижелудочковое кровоизлияние (до 1 см<sup>3</sup>), признаки мелкоочагового кровоизлияния в теменную долю правого полушария, левосторонний гемофтальм. В Лечебно-реабилитационном центре было выполнено МРТ головного мозга: на фоне выраженных артефактов от движения очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено; обнаружена плащевидная субдуральная гематома в правой лобной области. Течение заболевания было осложнено полисегментарной пневмонией и циститом, однако на момент поступления в реабилитационный центр инфекционные осложнения были полностью купированы, сопутствующей патологии выявлено не было.

*В неврологическом статусе:* Сознание ясное. Память, внимание, критика к своему состоянию снижены. Менингеальные знаки отсутствуют. Черепно-мозговая иннервация: без патологии. Мышечная сила и тонус в конечностях не изменены. Сухожильные рефлексы: D=S, оживлены. Патологические знаки отсутствуют. Чувствительность болевая, тактильная не изменены. Атаксия при выполнении координаторных проб. В пробе Ромберга не проверялся ввиду выраженного атактического синдрома. Адаптирован к коляске, вертикализирован. Тазовые функции контролировал. Самостоятельная ходьба была невозможна ввиду атаксии. Из-за выраженных когнитивных нарушений требовался постоянный уход за больным.

При поступлении была выполнена ЭЭГ: альфа-ритм с амплитудой до 39 мкВ, частота 9,2–11,3 Гц, наиболее выраженная в правом полушарии. Модуляции по амплитуде отсутствуют. Индекс до 28%. Бета-диапазон: бета-ритм с амплитудой до 25 мкВ, индекс до 30%. Тета-диапазон: тета-ритм с амплитудой до 28 мкВ, имеется незначительная амплитудная (больше справа на 25) асимметрия. Индекс до 14%. Пароксизмальная активность: не отмечается. Проба с открыванием глаз: отчетливая, при закрывании глаз – усиление синхронизации альфа-ритма по задним отделам. Ритмическая фотостимуляция: кратковременная с депрессией основного ритма. Усвояемость ритма при ФС 10 Гц. Гипервентиляция: невыраженная дизритмия. После ГВ –



таблица 1: Результаты нейропсихологического обследования до и после лечения

|   | Первое обследование | Второе обследование | Катамнез (через 4 мес) |
|---|---------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Монреальская шкала оценки когнитивных функций (максимум 30 баллов, норма 27-30 баллов)</b> | 14 баллов           | 22 балла            | 26 баллов              |
| <b>Батарея лобной дисфункции (максимум 18 баллов)</b>   | 13 баллов           | 16 баллов           | 18 баллов              |
| <b>Frontal Systems Behavior Scale</b>   |                     |                     |                        |
| Апатия (min 14, max 70 баллов, до травмы 21 балл)   | 46 баллов           | 34 балла            | –                      |
| Дезингибирование (min 15, max 75 баллов, до травмы 23 балла)                                  | 32 балла            | 26 баллов           | –                      |
| Нарушение управляющих функций (min 17, max 85 баллов, до травмы 23 балла)                     | 55 баллов           | 37 баллов           | –                      |
| <b>Висконсинский тест категоризации</b>   |                     |                     |                        |
| Правильные ответы   | 65,6%               | 73,4%               | 72%                    |
| Неправильные ответы   | 34,4%               | 26,6%               | 28%                    |
| Персеверативные ответы  | 34,4%               | 31,3%               | 45%                    |
| Персеверативные ошибки  | 17,2%               | 12,5%               | 23%                    |
| Неперсеверативные ошибки  | 17,2%               | 14,6%               | 5%                     |
| Количество предъявленных категорий*   | 3                   | 4                   | 4                      |
| Количество ходов до завершения первой категории   | 27                  | 14                  | 11                     |
| Концептуальные ответы   | 56,3%               | 70,3%               | 64%                    |
| Время выполнения теста  | 5 мин 56 сек        | 3 мин 44 сек        | 3 мин 37 сек           |
| <b>Тест «Tower of London»</b>   |                     |                     |                        |
| Количество выполненных заданий (из 12)  | 9                   | 12                  | –                      |
| Время выполнения теста  | 6 мин 42 сек        | 3 мин 18 сек        | –                      |

Примечание: \* иными словами, сколько раз в ходе игры изменялся принцип раскладывания карточек.

быстрое восстановление фона. **Заключение:** Умеренные изменения ЭЭГ в основном регуляторного характера за счет дисфункций неспецифических систем на мезодиаэнцефальном уровне. Типичная эпилептиформная активность не определяется.

Было проведено нейропсихологическое обследование, в основе которого лежала батарея А.Р. Лурии [1]; результаты представлены в табл. 1. В разговоре больной был заторможен, апатичен, аспонтанен. Отвечал на задаваемые вопросы короткими фразами, однако сам не проявлял инициативы. Отмечалась частичная ориентация во времени (правильно назвал месяц, но не дату и год) и месте («больница», город – «Липецк»). На вопрос о причинах травмы ответил, что «упал». События дня помнил фрагментарно. Затруднился указать имевшиеся у него нарушения и возможные цели лечения. Занимал пассивную позицию в

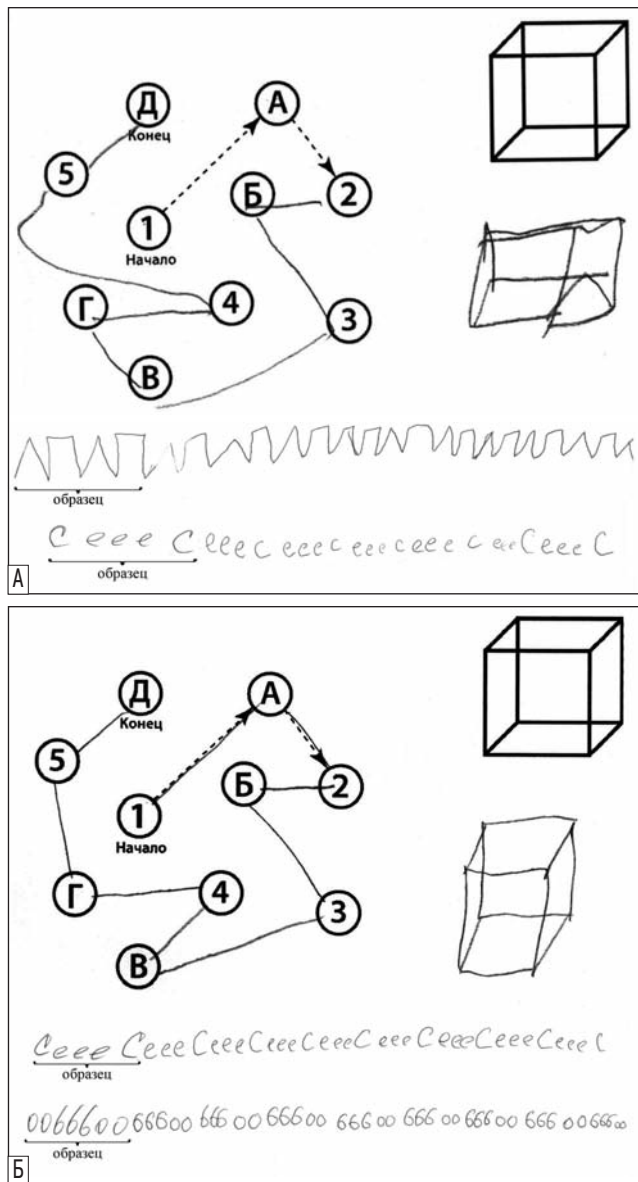


рис. 1: Выполнение Trial Making Test, задания на перерисовывание куба и графомоторных проб при первом (А) и втором (Б) обследованиях.

отношении своего лечения: не вспоминал о необходимости посещения занятий без внешних указаний, результатами обследований не интересовался, инициативы в ходе занятий не проявлял. Изменения поведения отчетливо проявились при оценке по шкале Frontal Systems Behavior Scale [25] (табл. 1).

При выполнении задания «Trial Making Test» и перерисовывании куба больной терял план действий (рис. 1А). Отмечалось снижение кратковременной памяти по «лобному» типу: после 3-х повторений запомнил 5 слов из 6-ти, после интерференции – 1 (с подсказкой категории – 2, с множественным выбором – 3). При назывании слов на заданную букву («л») за минуту назвал 7 слов. При проведении графомоторных проб выявлялась неустойчивость внимания. Также отмечалось снижение нейродинамических показателей. Время выполнения таблиц Шульце: 1-я – 60 сек, 2-я – 68 сек, 3-я – 81 сек. Имевшиеся нарушения

нашли отражение в снижении оценки по психометрическим шкалам (табл. 1).

Для более детальной характеристики управляющих функций были выполнены компьютеризированные Висконсинский тест категоризации [19] и тест «Tower of London» [23] (батарея PEVL, версия 0.13). В Висконсинском тесте больному было предложено разложить 64 карточки, различавшиеся по трем признакам: количество нарисованных фигур (1, 2, 3 или 4), их цвет (красный, зеленый, желтый или синий) и форма (треугольник, звезда, крест, круг) — по четырем колодам, попарно различавшимся по всем признакам (рис. 2А). В ходе задания больному не сообщался признак, по которому следовало раскладывать карточки, однако после каждого хода сообщалось, верно он определил карточку в колоду или нет. При этом признак менялся в ходе теста, как только больной начинал давать правильные ответы. Таким образом, оценивалась способность к распознаванию заложенного в игре алгоритма и следования ему, а также гибкость по отношению к происходящим переменам. При выполнении Висконсинского теста больной сортировал большинство карточек без учета опыта предыдущих ошибок; понимая алгоритм, через несколько ходов терял его (обобщенные результаты представлены в табл. 1).

В тесте «Tower of London» больному предъявлялось 12 заданий возрастающей сложности. Цель заданий состояла в том, чтобы переложить диски из исходного положения в конечное за минимально возможное число ходов (2, 3, 4 или 5 ходов). Три диска размещались в трех стопках: в первую разрешено класть до 3-х дисков, во вторую — до 2-х, в третью — один или ни одного; брать из стопки можно только верхний диск (рис. 2Б). Больной справился с 9 заданиями из 12 за 6 мин 42 сек.

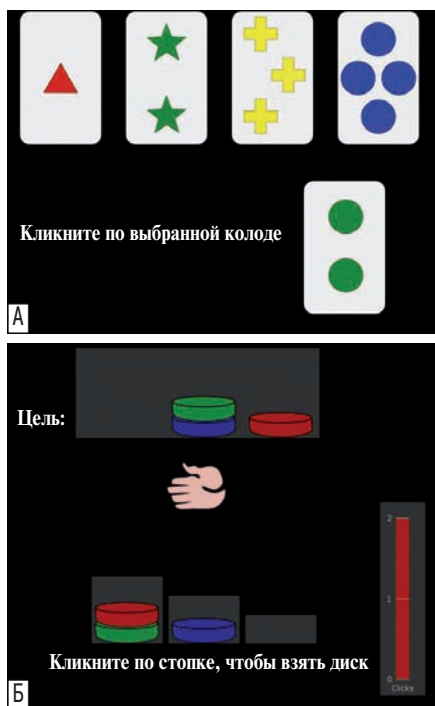


рис. 2: Компьютеризованное тестирование: Висконсинский тест категоризации (А), тест «Tower of London» (Б).

В течение недели больному проводилось восстановительное лечение по методикам, обычно используемым в Центре. Реабилитационная программа включала лечебную гимнастику, циклические тренировки верхних и нижних конечностей на аппарате «Теравитал», классический массаж воротниковой зоны, рук, ног, поясницы, программируемую электростимуляцию мышц конечностей, вихревые ванны для рук, занятия для восстановления функции верхних конечностей на механокомплексе «Армео», эрготерапию. Также проводились психокоррекционные занятия, направленные на обучение планированию, расширение объема рабочей памяти, улучшение различных компонентов внимания, формирование мотивации на восстановление утраченных функций. Медикаментозную терапию не меняли в ходе курса восстановительного лечения: пациент постоянно принимал Ипсидакрин по 20 мг 3 раза в сутки. Существенной динамики состояния не наблюдалось.

Для повышения эффективности реабилитации было принято решение о дополнении программы реабилитации ритмической ТМС левой DLPFC. С целью картирования функционально значимой зоны была выполнена функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) на аппарате «Siemens Avanta 1,5 T» с обработкой данных в программе SPM 8. Парадигма включала предъявление на экране уже решенных простых арифметических примеров (использовались однозначные и двузначные числа в действиях сложения, вычитания, умножения и деления). Пациент с помощью пульта с кнопками должен был дать ответ о том, верно или неверно решен предъявленный пример. Контрольным условием служили строки цифр, в которых знаки сложения, вычитания, умножения и деления были заменены на нематематические знаки. Замечая строку из цифр, которая не являлась примером, испытуемый нажимал на определенную кнопку. Ввиду высоких затрат больного в ходе фМРТ и отсутствия клинической необходимости повторное исследование не проводилось.

Выбор именно этой парадигмы фМРТ был обусловлен тем, что устный счет за пределами таблицы умножения предъявляет значительные требования к планированию и контролю деятельности и в связи с этим в его выполнении активно задействованы передние отделы лобных долей. Так, детальное исследование Т. Fehg и соавт. продемонстрировало, что счет в уме вызывает билатеральную активацию дорсолатеральной префронтальной коры [10]. Методика, использованная нами, была разработана группой фМРТ головного мозга Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России (Е.В. Печенкова, Р.М. Власова, А.Д. Румшицкая, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын) и применяется для функциональной локализации зон лобной коры, связанных с управляющими функциями. Результаты неопубликованной апробации данной методики на 15 здоровых добровольцах свидетельствуют, что сопоставление решения арифметических примеров с контрольным условием вызывает устойчивую активацию областей дорсолатеральной префронтальной коры (среднелобная извилина, 9-е поле Бродмана по атласу Талариха). Обнаруженные кластеры активации достоверны с поправкой на множественные сравнения FDR,  $q < 0,05$  на уровне кластеров (при  $p < 0,001$  на уровне отдельных вокселей).

Ритмическую ТМС выполняли на приборе «Magstim Rapid 2» с использованием системы нейронавигации «eXimia Nexstim» со следующими параметрами: частота 10 Гц, время транша 5 сек, интервал 20 сек, 1500 пульсов. Интенсивность стимула составляла 90% от пороговой для

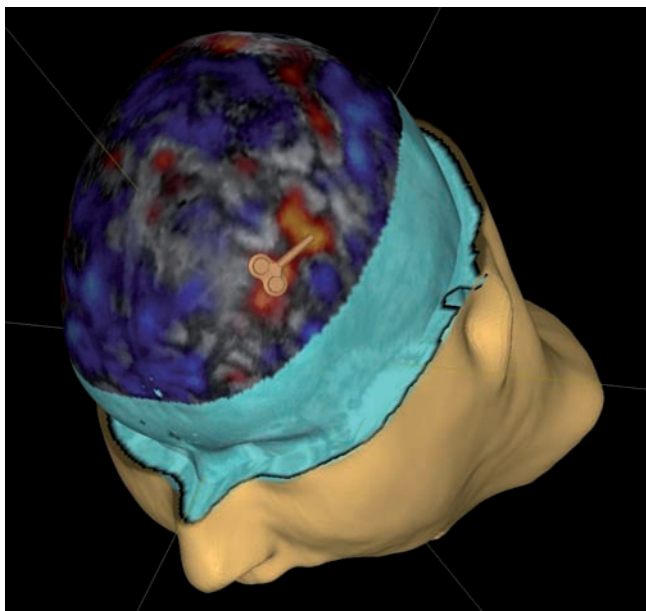


рис. 3: Проведение навигационной ритмической ТМС на основании данных фМРТ (зоны активации указаны красным цветом).

возникновения вызванного моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis* правой руки. В системе нейронавигации совмещали данные анатомического МРТ-сканирования и функциональные карты, полученные в результате обработки первичных данных фМРТ в программе SPM 8 (сравнение BOLD-сигнала при устном счете и контрольном условии). Койл размещали в проекции воксела с максимальной интенсивностью BOLD-сигнала в левой DLPFC (средняя лобная извилина, нижняя часть 9-го поля Бродмана), ориентируя его в вентро-дорсальном направлении (рис. 3). Сессии проводили 5 раз в неделю, всего было выполнено 15 сессий.

По окончании лечения наблюдалась значимая положительная динамика в виде увеличения скорости психических процессов и общей динамики деятельности, появления способности целенаправленного извлечения опыта и обобщения, улучшения организации деятельности — планирования, контроля, коррекции совершаемых ошибок. При повторном обследовании через 3 недели больной был ориентирован в месте и времени, в своей личности, верно указывал дату своего рождения, помнил события дня. Отмечались значительные улучшения при выполнении нейропсихологических проб (табл. 1). Больной безошибочно выполнил Trail Making Test и пробу на срисовывание фигуры (рис. 1Б; при рисовании проявляются атактические нарушения), уверенно справился с графомоторными пробами. После трех повторений запомнил 6 слов из 6-ти, после интерференции воспроизвел 5. Улучшились и нейродинамические показатели — время выполнения таблиц Шульце: 1-я — 49 сек, 2-я — 49 сек, 3-я — 49 сек. Как следствие, оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций возросла с 14 до 22 баллов, по шкале лобной дисфункции — с 13 до 16 баллов.

При втором компьютерном тестировании обратила на себя внимание способность к планированию и извлечению опыта из совершаемых ошибок, которая проявилась улуч-

шением по всем показателям в Висконсинском тесте категоризации. Больному требовалось относительно большое число ходов, чтобы выявить принцип раскладывания карточек (5–7), однако, найдя правильную стратегию, в дальнейшем он ее не терял. При решении заданий из «Tower of London» больной сначала продумывал план действий, а затем оперативно переставлял диски. Как следствие, выполнение теста стало безошибочным при двукратном сокращении затраченного времени.

В эмоциональной сфере стали наблюдаться более адекватные реакции. Значительно повысилась мотивация на восстановление: в конце курса реабилитации больной самостоятельно приходил на занятия, следуя расписанию, стал участвовать в обсуждении при выборе методов реабилитации, задавать вопросы персоналу относительно сути выполняемых процедур. Изменения проявились и во время сеансов ТМС: если в начале лечения больной вел себя беспокойно, возмущался, что ему «бьют по голове», непрерывно жаловался на неприятные ощущения и, несмотря на уговоры, отодвигал голову в сторону от койла, то под конец курса отмечалось полное сотрудничество с персоналом. В функциональном статусе появилась способность к самостоятельному передвижению, больной нуждался в помощи в повседневной жизни, однако мог оставаться без наблюдения, стал способен готовить простые блюда (чай/кофе), устраивать свой досуг (смотреть телевизор, читать и понимать содержание), вернулся к изучению дисциплин из курса своего вуза.

Мы имели возможность наблюдать больного через 4 месяца после выписки. За этот период ему проводилась двигательная, но не когнитивная реабилитация. Несмотря на сохраняющиеся легкие когнитивные нарушения, он вернулся к обучению в институте. Больной сообщил, что на лекциях не успевает записывать, но компенсирует это, используя конспекты других студентов. При психометрическом тестировании были отмечены небольшие улучшения по сравнению с моментом выписки из Центра, однако такой отчетливой динамики, какая была зарегистрирована после двух недель проведения ТМС, за 4 месяца не наблюдалось (табл. 1).

## Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность включения навигационной ритмической ТМС, индивидуализированной по данным фМРТ, в программы реабилитации больных с повреждением лобных долей. Имеющиеся у нас единичные наблюдения эффективности такого подхода, безусловно, требуют проверки в дальнейших исследованиях. Контролируемые испытания достаточного объема позволят учесть естественную динамику восстановления и воздействие традиционных мер реабилитации и ответить на вопрос о величине «чистого» эффекта ТМС.

Во то же время не менее важным предметом для дальнейших исследований является оптимальная методика проведения ритмической ТМС при восстановлении управляющих функций мозга. Предстоит ответить на целый ряд вопросов. Что более эффективно: стимуляция поврежденного полушария, угнетение неповрежденного, их сочетание или, возможно, стимуляция обоих полушарий? На какие именно зоны лобных долей следует направить воздействие? Целесообразно ли использование систем нейрона-



вигации и определение мишеней на основании функциональной нейровизуализации? Какие параметры ТМС являются оптимальными? На сегодняшний день не представляется возможным дать однозначные ответы на поставленные вопросы, однако из имеющихся литературных данных возможно сделать несколько важных для практики выводов.

Начиная свою работу, мы руководствовались описанным выше опытом М. Pachalska и соавт. [20], а также данными об эффективности низкочастотной ТМС контралатерального пораженному полушарию при реабилитации гемипарезов [26]. Исходя из этих предпосылок, мы провели 2 сеанса ритмической ТМС другой больной с лобным синдромом вследствие травмы в правой гемисфере головного мозга с угнетением (1 Гц) левой и стимуляцией (7 Гц) правой DLPFC. После сессий отмечались негативные эффекты – заторможенность и неспособность к концентрации внимания, препятствовавшие проведению реабилитации. ТМС была прекращена.

Этот негативный результат может иметь следующее объяснение. Во многих работах выявлено скорее дополняющее, чем конкурентное взаимодействие контралатеральных префронтальных отделов: левая DLPFC (здесь и далее речь идет о правшах) в большей степени ответственна за такие когнитивные функции, как планирование деятельности, решение задач, рабочая память, а правая – за социальные когнитивные функции и эмоциональный контроль [9, 21]. При этом правая DLPFC участвует в решении новых для испытуемого когнитивных задач в тех случаях, когда не применимы сформированные ранее стратегии, в то время как левая DLPFC является ведущей при стереотипных операциях [2]. Исходя из перечисленных предпосылок, в настоящее время мы отказались от клинического применения угнетающей (частотой до 1 Гц) ТМС префронтальных областей.

Выбор именно DLPFC в качестве зоны-мишени для лечебной ТМС обусловлен ее четко установленной ролью в регуляции управляющих функций [16]. В то же время в работах на добровольцах показана возможность модуляции активности лобно-стриарных сетей путем ТМС в области полюса левой лобной доли (точка Fp1 по системе 10/20) [14]. Вероятно, ТМС различных префронтальных мишеней в будущем найдет свое клиническое применение, однако сначала потребуется проведение детальных нейрофизиологических исследований. В настоящее же время для обоснования клинического применения ТМС каких-либо еще префронтальных зон, кроме DLPFC, недостаточно данных.

Следующий вопрос, который встает после выбора зоны-мишени, это способ ее нахождения. Системы нейронавигации позволяют осуществлять прицельную ТМС на основании МРТ головного мозга пациента (погрешность несколько миллиметров), однако ввиду чрезвычайно высокой стоимости являются малодоступными. Результаты исследования, проведенного у пациентов с депрессией,

свидетельствуют о том, что при использовании «стандартного» способа нахождения DLPFC по анатомическим ориентирам (на 5 см кпереди от точки получения наибольшего вызванного моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis*) лишь в 36% эту зону идентифицируют правильно [6]. Как следствие, применение нейронавигации позволяет повысить эффективность лечения депрессии методом ТМС [11]. У пациентов со структурным повреждением головного мозга можно ожидать еще большей вариабельности в локализации DLPFC и еще большей неточности при нахождении зоны-мишени на основании внешних анатомических ориентиров.

Практически важным является вопрос о целесообразности использования данных именно функционального, а не только анатомического МР-сканирования. Результаты, полученные группой фМРТ головного мозга Лечебно-реабилитационного центра при апробации описанной выше парадигмы устного счета у здоровых испытуемых, свидетельствуют о высокой вариабельности в функциональной организации левой DLPFC. Анализ индивидуальных различий показал, что не существует ни одного воксела в пределах лобных долей, в котором активация наблюдалась бы в 100% случаев (при сопоставлении индивидуальных карт активации на уровне значимости  $p < 0,005$  без поправок на множественные сравнения учитывались кластеры более 5 вокселов; сопоставление координат в пространстве MNI и анатомических областей проводилось согласно атласу SPM anatomy toolbox). Максимальный уровень совпадения (66% испытуемых) наблюдался в единичном вокселе в BA44 с координатами в пространстве MNI {-51; 14; 38}; также имелся еще один небольшой кластер активации в нижнелобной извилине левого полушария, активация в котором совпала в 60% случаев (координаты в пространстве MNI {-40; 5; 25}). Исходя из этих данных, мы считаем предпочтительным проведение ТМС на основании именно функциональной нейровизуализации.

Вопрос о выборе оптимальных параметров ТМС при лечении нарушения управляющих функций в настоящее время остается без ответа. В имеющихся работах частота стимуляции составляла от 5 Гц до 20 Гц, количество импульсов за одну сессию – от 450 до 3000, сила магнитного импульса – от 80 до 110% моторного порога, количество сессий варьировало от 10 до 20 [12]. Сравнить эффективность ТМС в этих исследованиях не представляется возможным ввиду того, что процедура выполнялась у больных с различной этиологией и тяжестью когнитивных нарушений, а эффекты оценивались с применением различных психометрических методик.

## **Заключение**

Ритмическая навигационная ТМС представляется перспективным дополнением к традиционным программам реабилитации больных с лобным синдромом. Для разработки ее оптимальной методики и оценки эффективности требуются дальнейшие исследования.



## Список литературы

1. Балашова Е.Ю., Ковязина М.С. Методы нейропсихологической диагностики. Хрестоматия. М.: МПСИ, 2009.
2. Голдберг Э. Управляющий мозг. Лобные доли, лидерство и цивилизация. М.: Смысл, 2003.
3. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор, 2002.
4. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2012; 6: 37–47.
5. Adeyemo B.O., Simis M., Macea D.D., Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. Front Psychiatry. 2012; 3: 88.
6. Ahdab R., Ayache S.S., Brugières P. et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiol Clin. 2010; 40: 27–36.
7. Cazzoli D., Müri R.M., Schumacher R. et al. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. Brain. 2012; 135: 3426–3439.
8. Cotelli M., Manenti R., Zanetti O., Miniussi C. Non-pharmacological intervention for memory decline. Front Hum Neurosci. 2012; 6: 46.
9. Donhauser P.W., Belin P., Grosbras M.-H. Biasing the perception of ambiguous vocal affect: a TMS study on frontal asymmetry. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014; 9: 1047–1051.
10. Fehr T., Code C., Herrmann M. Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation. Brain Res. 2007; 1172: 93–102.
11. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology. 2009; 34: 1255–1262.
12. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. J Neural Transm. 2010; 117: 105–122.
13. Hamilton R.H., Chrysikou E.G., Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang. 2011; 118: 40–50.
14. Hanlon C.A., Canterberry M., Taylor J.J. et al. Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: a pilot study. PLoS One. 2013; 8: e67917.
15. Koch G., Bonni S., Giacobbe V. et al.  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. Neurology. 2012; 78: 24–30.
16. Kolb B., Whishaw I.Q. Fundamentals of Human Neuropsychology. New York: Worth Publishers, 2009.
17. Lim J.Y., Kang E.K., Paik N.-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. J Rehabil Med. 2010; 42: 447–452.
18. Muller S.V., George S., Hildebrandt H. et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen. Zeitschrift Für Neuropsychol. 2010; 21: 167–176.
19. Nyhus E., Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. Brain Cogn. 2009; 71: 437–451.
20. Pachalska M., Lukowicz M., Kropotov J.D. et al. Evaluation of differentiated neurotherapy programs for a patient after severe TBI and long term coma using event-related potentials. Med. Sci. Monit. 2011; 17: 120–128.
21. Ruff C.C., Ugazio G., Fehr E. Changing social norm compliance with noninvasive brain stimulation. Science. 2013; 342: 482–484.
22. Schulz R., Gerloff C., Hummel F.C. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. Neuropharmacology. 2013; 64: 579–587.
23. Shallice T. Specific impairments of planning. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1982; 298: 199–209.
24. Shindo K., Sugiyama K., Huabao L. et al. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. J Rehabil Med. 2006; 38: 65–67.
25. Stout J.C., Ready R.E., Grace J. et al. Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). Assessment 2003; 10: 79–85.
26. Sung W.-H., Wang C.-P., Chou C.-L. et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients. Stroke. 2013; 44: 1375–1382.
27. Villamar M.F., Santos P.A., Fregni F., Zafonte R. Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury. Neuromodulation. 2012; 15: 326–338.

## Navigated transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of traumatic frontal lobes injury

O.R. Dobrushina, I.V. Sidiyakina, K.V. Lyadov, T.V. Shapovalenko, V.E. Sinitin, E.A. Merzhina, E.V. Pechenkova, S.A. Kazymaev, A.D. Rumshiskaya

Treatment and rehabilitation Center of the Ministry of Health (Moscow)

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, traumatic brain injury, frontal lobes, dorsolateral prefrontal area, executive functions.

Traumatic injury of frontal lobes has severe impact on social adaptation due to alterations in cognitive function and behavior. Considering the low efficacy of conventional rehabilitation methods, the development of complementary approaches is needed. Rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) is known to improve short and long-term memory, processing speed, problem solving in dementia. However, the trials show conflicting results that might be caused by lack of individualization as the target of stimulation is defined exclusively on the base

of anatomy. We used fMRI-guided rTMS of the left dorsolateral prefrontal area to ameliorate consequences of traumatic injury of the frontal lobes. Case report demonstrating the efficacy of this method is presented. Significant improvement was observed after 15 sessions of rTMS in patient with severe traumatic brain injury who gained an increase in cognitive speed, development of ability to summarize and acquire experience, improvement in planning, control and error correction.

**Контактный адрес:** Добрушина Ольга Роландовна – канд. мед. наук, врач-невролог отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. 125367 Москва, Ивановское ш., д. 3. Тел.: +7 (916) 130-31-44; e-mail: dobrushina@gmail.com;

Сидякина И.В. – зав. отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Лядов К.В. – директор ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Шаповаленко Т.В. – рук. Центра восстановительной медицины ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Синицын В.Е. – рук. Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Мершина Е.А. – зав. отд. функциональных методов лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Печенкова Е.В. – клинич. психолог Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Казымаев С.А. – клинич. психолог отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Румшицкая А.Д. – врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

# Отчет о Национальной конференции «От фундаментальной неврологической науки к клинике»



М.А. Домашенко, Е.Л. Молькова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

**И**нтегративная область знаний по функционированию мозга в норме и при патологии – нейронауки – в настоящий момент является одной из самых приоритетных в мире. Согласно консолидированным оценкам мировых экспертов, именно исследования в сфере нейронаук в ближайшие 50 лет будут определять дальнейшее развитие современной медицины. Основные тенденции развития неврологии в последние годы были определены результатами реализации международной программы «Десятилетие мозга» (1990–2000 гг.), которая в свою очередь была инициирована мировым сообществом, исходя из осознания необходимости углубленного изучения мозга для борьбы с большим числом тяжелых, инвалидизирующих, нередко фатальных заболеваний нервной системы. Среди прочих факторов, определяющих особое внимание к нейронаукам, значительную роль играли и играют огромные экономические затраты, связанные с хроническими неврологическими и психоневрологическими заболеваниями, тяжким бременем обрушивающиеся на общество. По имеющимся данным, эти затраты в США превышают 400 млрд долл. в год. Нет оснований полагать, что в России ситуация более оптимистична. Как в мире, так и в России неуклонно растет число научных конференций, симпозиумов и иных научно-практических мероприятий, посвященных исследованиям в области фундаментальных нейронаук и клинической неврологии. В связи с этим **проведение в марте 2014 г. на базе ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (НЦН РАМН) Национальной конференции «От фундаментальной неврологической науки к клинике» находится в основном научном тренде.**

Выбор НЦН РАМН в качестве площадки для проведения подобной конференции был не случаен, поскольку именно Центр является ярким примером научной организации, в которой фундаментальные и прикладные исследования являются неразрывно связанными и взаимодействующими частями науки как целостной системы. В 2006 г. произошло присоединение к Научному центру неврологии РАМН Научно-исследовательского института мозга (Москва), что укрепило позиции НЦН РАМН как центра интеграции фундаментальных нейронаук и прикладных исследований в области неврологии. Это подтверждают результаты научно-исследовательской работы, представленные в



Сопредседатель конференции  
член-корреспондент РАН  
М.А. Пирадов.

монографиях, статьях, патентах, а также множество грантов РФФИ, РГНФ и Министерства образования и науки РФ, полученные НЦН РАМН на фундаментальные и прикладные исследования в последние годы. В 2014 г. было принято решение учредить Национальную конференцию «От фундаментальной неврологической науки к клинике». На мероприятии были представлены доклады результатов научных работ, выполненных учеными Москвы, Ульяновска, Томска, Красноярска, а также Беларуси и Украины. Для связи с участниками из других городов и стран использовался телемост, который позволил транслировать конференцию в сети Интернет. Исследования касались экспериментальных работ в области нейронаук, а также различных аспектов диагностики и лечения заболеваний центральной нервной системы.

По результатам конференции выпущен сборник статей и тезисов (ISBN 978-5-9905509-0-2), в котором опубликованы наиболее актуальные результаты исследований.

Конференция способствовала решению актуальных научных задач и проблем в таких областях клинической и фундаментальной неврологии, как изучение этиологии, эпидемиологии, патогенеза и клиники сосудистых заболеваний головного мозга, разработка и внедрение в клиническую практику методов их диагностики, лечения и профилактики; изучение демиелинизирующих заболеваний нервной системы и медленных нейроинфекций, разработка и внедрение в клиническую практику методов их диагностики и лечения; изучение дегенеративных и наслед-



Сопредседатель конференции проф. С.Н. Иллариошкин.

ственных заболеваний нервной системы, разработка и внедрение в клиническую практику методов их диагностики и лечения; исследования в области критических состояний в неврологии, разработка и внедрение в клиническую практику новых нейрореанимационных технологий; исследования в области восстановительной неврологии, разработка и внедрение в клиническую практику новых реабилитационных технологий; изучение структурно-функциональных и нейрохимических закономерностей пластичности головного мозга в норме и патологии.

В настоящее время в России сложилась сложная демографическая ситуация, связанная с высокой смертностью от сосудистых заболеваний головного мозга, особенно среди населения трудоспособного возраста. Смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в нашей стране — одна из самых высоких в мире (в 2003 г. стандартизованный показатель составил 316,2 на 100 тыс. жителей в год). Наряду с высокой смертностью социально значимыми являются и последствия сосудистых заболеваний головного мозга — развитие стойкой инвалидности с потерей трудоспособности, повторных нарушений мозгового кровообращения, сосудистой деменции. Этими фактами обусловлено большое внимание исследователей к различным аспектам ЦВЗ.

Так, на конференции обсуждались результаты исследования, выполненного на базе НЦН РАМН, целью которого являлось изучение клинических факторов, определяющих течение острого периода инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы. Сравнительный анализ декремента суммарного балла по шкале инсульта NIHSS в течение всего периода наблюдения выявил более выраженное уменьшение неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом, которым была проведена системная тромболитическая терапия (основная группа), по сравнению с пациентами с сопоставимой тяжестью инсульта, получавшими стандартное консервативное лечение (группа контроля). В основной группе наблюдалось постепенное уменьшение медианы  $\Delta$ NIHSS от первых ко вторым, седьмым и 21-м суткам инсульта, в группе контроля изменений степени неврологических нарушений ко вторым суткам инсульта выявлено не было. Анализ степени функционального восстановления (по декременту индекса Бартела) выявил преобладание больных с хорошими и удовлетворительными исходами в основной группе по сравнению с группой контроля. Вышеописанная положительная динамика клинических исходов после системного тромболитизиса во многом была



Выступление к.м.н. М.А. Домашенко.

сопряжена с восстановлением кровотока в интракраниальных артериях, которое было зарегистрировано с помощью методов ангионейровизуализации в 80% случаев (из них в 50% случаев — полное и в 30% — частичное).

Не менее актуальной и важной является проблема нейрореабилитации, один из аспектов которой обсуждался в исследовании «Механическая стимуляция опорных зон стопы в остром периоде инсульта», выполненном под руководством проф. М.Ю. Максимовой. В многочисленных исследованиях показано, что раннее начало реабилитационных мероприятий позволяет снизить или предотвратить ряд осложнений в раннем периоде и способствует более быстрому восстановлению утраченных функций. Вместе с тем не всегда состояние больного позволяет начать активные реабилитационные мероприятия в первые часы после развития острой неврологической симптоматики. В таких случаях очень важно как можно быстрее обеспечить пациенту поток афферентации с паретичных конечностей, в том числе опорной афферентации. С этих позиций определенным интересом представляет применение в нейрореабилитации некоторых конверсионных технологий, в частности, стимулятора опорных зон стоп. Для профилактики нарушений опорной афферентации в ГНЦ РФ ИМБП РАН был создан стимулятор опорных зон стоп под названием «Корвит», позволяющий имитировать показатели физического воздействия на стопы при ходьбе. Целью представленной на конференции работы явилось изучение влияния раннего начала (с первых часов от момента развития инсульта) механической стимуляции опорных зон стоп с использованием стимулятора «Корвит» на состояние мышечного тонуса и темп восстановления утраченных функций опоры и ходьбы у пациентов в остром периоде среднетяжелого и тяжелого инсультов. Авторами наблюдалось 56 больных с ишемическим и геморрагическим инсультами средней тяжести, поступивших в стационар НЦН РАМН в первые сутки от развития симптоматики. Было показано, что включение механической стимуляции опорных зон стоп с помощью аппарата «Корвит» в комплекс реабилитационных мероприятий с первых суток развития инсульта (средней и тяжелой степени) и последующее ее применение в течение 21 суток способствует более значительному по сравнению с контрольной группой восстановлению нарушенных двигательных функций (клинически и при объективизации с использованием шкал NIHSS и Fugl-Meyer) и более раннему освоению больными навыка вставания и самостоятельного передвижения (в том числе с улучшением показателей индекса Бартела и уменьшением выраженности инвалидизации оценки по модифи-





Онлайн трансляция доклада минских коллег.

цированной шкале Рэнкина). Следует отметить также, что в группе больных, получавшей механическую стимуляцию опорных зон стопы, наблюдалась нормализация мышечно-тонуса в паретичной ноге (повышение тонуса в гипотоничных мышцах и некоторое снижение спастичности в случае ее повышения в первые сутки после развития инсульта в разгибателях стопы).

ЦВЗ могут вызывать умеренные когнитивные нарушения, при которых снижаются различные высшие корковые функции. В клинко-нейровизуализационном исследовании сотрудников НЦН РАМН (руководители: проф. А.С. Кадьков, канд. мед. наук Р.Н. Коновалов), выполненном на 40 пациентах с дисциркуляторной энцефалопатией и последствиями перенесенного нарушения мозгового кровообращения, было продемонстрировано, что когнитивные расстройства у данной категории пациентов характеризуются нарушениями во всех сферах познавательной деятельности: модально-неспецифическими расстройствами памяти, нарушениями мышления, скорости обработки информации, исполнительных функций. Результаты воксел-ориентированной морфометрии указывают на роль структурных изменений в лобных, теменных и лимбической областях в патогенезе сосудистых когнитивных нарушений.

Коллегами из Беларуси была представлена исследовательская работа, посвященная изучению вегетативной дисфункции у пациентов с начальными проявлениями ЦВЗ. Целью данного исследования являлась оценка психовегетативных нарушений и их вклад в клиническую картину начальных проявлений ЦВЗ. Авторами было продемонстрировано, что большинство пациентов с начальными проявлениями ЦВЗ предъявляли полиморфные жалобы, которые, кроме «церебральных», включали также и «психовегетативные». При оценке неврологического статуса лишь у 17,4% обследованных пациентов была выявлена микросимптоматика, которая проявлялась ослаблением конвергенции или симптомами орального автоматизма, тогда как изменения вегетативной нервной системы были выявлены у 95,7% больных. Это позволяет сделать предположение, что углубленное изучение вегетативной дисфункции у данной категории пациентов может помочь в диагностике этой нозологии.

Исследование, выполненное на кафедре неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России «Церебральная и центральная гемоди-

намика у больных гипертонической энцефалопатией в процессе нейропротекторной терапии» было посвящено оценке эффективности и безопасности нейропротекторной терапии с применением методологии системного подхода, основанного на клинических и инструментальных методах исследования состояния церебральной и центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической энцефалопатией (ГЭ). Применение нейропротекторной терапии у больных ГЭ приводит к снижению выраженности и частоты выявления субъективных ощущений в виде головной боли, головокружения, нарушения сна, повышению физического и психологического компонентов качества жизни, уменьшению астенических расстройств, улучшению вегетативных и объективных показателей вегетативного статуса. При этом применение нейропротекторной терапии у больных ГЭ не влияет на состояние центральной гемодинамики, значительно улучшая показатели церебральной гемодинамики.

Следующим актуальным и важнейшим направлением, изложенным во время работы конференции, стало изучение наследственных заболеваний. Начало тысячелетия охарактеризовалось крупными достижениями в области изучения нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы, причем по ряду направлений исследования российских неврологов соответствуют мировому уровню. Так, на конференции обсуждался проект пилотного исследования «Использование магнитной энцефалографии для оценки коркового представительства руки у детей с детским церебральным параличом (ДЦП)», проведенного совместно сотрудниками НЦН РАМН и Fetal-Neonatal Neuroimaging & Developmental Science Center, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, США. Авторами проводилась мультимодальная оценка соматосенсорной системы детей с ДЦП с использованием магнитной энцефалографии (МЭГ), диффузионно-тензорной МРТ и фМРТ покоя. В пилотное исследование было включено 10 испытуемых: 7 пациентов с ДЦП и 3 здоровых ребенка. В докладе были представлены предварительные результаты изменения процесса соматосенсорной обработки и реорганизации первичных сенсорной и моторной коры у детей с ДЦП, проявляющиеся как в виде изменения соматотопической локализации вызванных потенциалов на первичной сенсорной коре при ее тактильной стимуляции, так и в виде снижения показателя фракционной анизотропии и увеличения показателя измеряемого коэффициента диффузии в области таламокортикальных путей (таламус – первичная сенсорная кора, таламус – первичная моторная кора) со стороны поражения у детей с гемиплегической формой ДЦП.

Активное обсуждение вызвало исследование «МРТ-морфометрия при болезни Гентингтона», выполненное на базе НЦН РАМН (руководители: проф. С.Н. Иллариошкин, канд. мед. наук Р.Н. Коновалов). Проведенное исследование продемонстрировало возможности воксел-ориентированной морфометрии в прижизненной морфологической характеристике патологического процесса при болезни Гентингтона. Метод позволяет не только определить вовлеченность тех или иных структур ЦНС, но и увидеть тонкие особенности атрофического процесса (в т.ч. его асимметрию), судить о возможном топическом распространении дегенерации с течением времени, а также проследить связи тяжести мутации и клинических данных с региональной атрофией головного мозга. Важно подчеркнуть не только исследовательскую направленность метода, но и многооб-

шающие практические возможности по мониторингу нейродегенерации на основе использования МРТ-морфометрии в качестве количественного неинвазивного биомаркера для оценки различных терапевтических подходов и поиска эффективных методов нейропротекции.

На конференции не обошли вниманием и проблему молекулярной биологии в клинической медицине. Так, в исследовании коллектива авторов из Красноярска под руководством проф. А.Б. Салминой «Опыт-индуцированная нейропластичность при хронической нейродегенерации», целью которого было охарактеризовать особенности нейрогенеза, апоптоза и реализации интегративных функций головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера и при физиологическом старении в условиях обогащенной среды. Было показано, что как при экспериментальной болезни Альцгеймера, так и при физиологическом старении, в коре и гиппокампе происходит торможение ранних этапов нейрогенеза, уменьшение количества зрелых нейронов и их функциональной активности, а также уменьшение клеточной популяции в целом при преобладании процессов апоптоза. Обогащенная среда стимулирует экспрессию маркеров нейрогенеза, увеличивает количество синапсов, способствует развитию клеток по глиальному пути и тормозит апоптоз. В миндалине головного мозга отмечено уменьшение клеточной популяции, преобладание процессов апоптоза при сохранении ранних этапов нейрогенеза при физиологическом старении, однако при экспериментальной болезни Альцгеймера экспрессия маркеров раннего нейрогенеза снижена. Обогащенная среда стимулирует экспрессию ранних этапов нейрогенеза при экспериментальной болезни Альцгеймера, а при физиологическом старении подавляет ранние этапы дифференцировки клеток.

В исследовании «Генетические маркеры глутаматной эксайтотоксичности при рассеянном склерозе» коллег из Томска, представленном на конференции, выполнен сравнительный анализ уровня глутаминовой аминокислоты в сыворотке крови 66 практически здоровых лиц и 63 пациентов с рассеянным склерозом (РС) в зависимости от демографических показателей (пола, возраста), характеристик заболевания (типа течения, стадии патологического процесса, степени выраженности инвалидизации, клинического дебюта заболевания) и получаемой базисной терапии. Авторами продемонстрировано, что уровень глутамата достоверно выше у больных рассеянным склерозом в сравнении со здоровыми лицами; установлено, что уровень глутамата значимо не отличался у больных в разных возрастных группах, с разными типами течения и стадией заболевания. Выявлены положительные корреляционные связи уровня глутамата с возрастом начала заболевания у больных женщин. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранний возрастной дебют у женщин сопряжен с более низким уровнем глутамата. Достоверно более высокие концентрации глутаминовой аминокислоты наблюдались в группе женщин в сравнении с мужчинами при равной умеренно-выраженной степени инвалидизации. Выявлено, что клиническая манифестация РС с чувствительных и пирамидных расстройств у женщин связана с более высоким уровнем глутамата по сравнению с мужчинами. Впервые получены данные, доказывающие, что уровень глутаматной токсичности ниже у мужчин, получающих интерферон бета, а у женщин — глатирамера ацетат в качестве базисной терапии. Полученные новые сведения позволяют рассматривать глутамат в качестве

нового биохимического маркера оценки эффективности получаемой базисной терапии.

Внимание участников конференции было обращено и на такую редко обсуждаемую проблему, как паранеопластическая полиневропатия (ППНП), которая является частью паранеопластического неврологического синдрома, составляет 1% всех полиневропатий и встречается в 3–20% случаев рака легкого, рака молочной железы, яичников и желудка. Поражение периферических нервов обусловлено отделенным, опосредованным влиянием злокачественных неоплазм, отражает иммунную реакцию организма против опухоли и не связано со сдавлением опухолью, метастатическим поражением нервной ткани, побочными эффектами радиотерапии и химиотерапии, а также с метаболическими, сосудистыми, гормональными нарушениями или оппортунистическими инфекциями. В основе полиневропатии паранеопластической природы лежат иммунологические процессы, связанные с наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов, запускающих аутоиммунный ответ, который в свою очередь приводит к выработке нейрональных аутоантител. В подавляющем большинстве случаев при развитии ППНП играют роль нейрональные антигена anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и anti-amphiphysin.

В совместном докладе ученых ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН было показано, что у 93% пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ) и мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) выявлены клинические симптомы сенсорно-моторной полиневропатии с симметричным дистальным восходящим характером поражения периферических нервных волокон конечностей. Клиническая манифестация полиневропатии возникает у 69% больных исследуемой выборки в среднем за 14 (6–10) месяцев до диагностики злокачественного новообразования и проявляется двигательными нарушениями в дистальных отделах нижних конечностей. При этом у пациентов с РМЖ признаки ППНП предшествуют обнаружению опухоли намного раньше — за 24 (8–30) месяцев, чем у пациентов с МКРЛ — за 11 (6–12) месяцев. Аксонально-демиелинизирующий тип поражения периферических нервов обнаружен нейрофизиологическим методом более чем у половины больных МКРЛ и РМЖ вне зависимости от наличия/отсутствия противоопухолевого лечения. Также почти у половины пациентов с РМЖ и МКРЛ в сыворотке крови были выявлены онкоаневральные антитела, являющиеся маркерами паранеопластической полиневропатии.

Не обошли вниманием и экспериментальные работы. Так, в докладе «Экспериментальные аспекты кортикального зрительного протезирования» обсуждалась проблема технологии интерфейс мозг-компьютер (МКИ), которая позволит значительно продвинуться в решении проблемы компенсации утраченных сенсорных функций, в том числе зрительных. Проблема восприятия зрительных ощущений является центральной при разработке зрительного протеза. Предполагается, что естественная активация первичной зрительной коры сопровождается возникновением простейших зрительных ощущений, которые соответствуют фосфенам — ощущениям, возникающим при прямой электрической стимуляции этой области. Анализ проведенных исследований фосфенного зрения показывает, что на сегодняшний день по ряду причин необходима разработка более сложных экспериментальных схем, а также поиск более простого модельного объекта, чем приматы и чело-

век. Проведенные ранее эксперименты позволили предложить в качестве такого объекта лабораторных крыс с пигментированной радужной оболочкой. Авторами была предложена экспериментальная модель для разработки и тестирования прототипа коркового зрительного протеза, которая включает вживление электродов в первичную зрительную кору под физиологическим контролем; выработку инструментальных реакций в ответ на предъявление световых стимулов с последующим воспроизведением этих реакций в ответ на прямую электрическую стимуляцию зрительной коры. Развитие модели требует автоматизации обратной связи в системе видеоконтроля, а также решения задачи выработки зрительной дифференцировки, которой нужен продолжительный период тренировки животного, и является нестойкой.

Одной из наиболее высокотехнологичных и наукоемких областей современной фундаментальной медицины является генная терапия. Уже сегодня происходит практическое внедрение технологий генной терапии в неврологию, что можно признать крупнейшим достижением нашей специальности за последнее десятилетие. Один из таких инновационных протоколов генной терапии был реализован в НЦН РАМН совместно с учеными НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и Института молекулярной генетики РАН. Протокол относится к тяжелому фатальному заболеванию ЦНС – боковому амиотрофическому склерозу (БАС), характеризующемуся прогрессирующей дегенерацией мотонейронов спинного мозга и неизбежной гибелью пациентов спустя 2–5 лет от момента манифестации симп-

томов вследствие развивающейся дыхательной недостаточности. Показано, что одними из ключевых факторов выживаемости мотонейронов в условиях гипоксии являются ангиогенные пептиды – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиогенин (ANG). Российской группой была создана векторная конструкция на основе рекомбинантного аденовируса человека, в состав которой были включены гены VEGF и ANG. Адресная экспрессия данных пептидов в спинном мозге осуществлялась в результате повторных внутримышечных инъекций геннотерапевтического препарата и последующего ретроградного аксонального транспорта пептидов VEGF и ANG в спинальные мотонейроны. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что генная терапия с использованием ангиопептидов VEGF и ANG способствует достоверному увеличению общей выживаемости и особенно увеличению продолжительности жизни пациентов в условиях дыхательной недостаточности (т.е. при снижении ЖЕЛ ниже 60%). Эти исследования будут активно продолжены в ближайшие годы.

Без сомнений, можно считать, что конференция привлекла внимание талантливых ученых к проблемам фундаментальных и прикладных нейронаук, способствовала обмену актуальной информацией, а также расширению научного кругозора и установлению связей между учеными различных направлений нейронаук.

*Конференция прошла при финансовой поддержке Гранта РФФИ 13-04-06211.*

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





V Юбилейная ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В НЕВРОЛОГИИ и смежных специальностях

9 декабря 2014

Здание Правительства Москвы  
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9

### Научный руководитель и председатель конференции:

В.И.Шмырёв, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ

### Научно-консультативный комитет:

И.А.Завалишин, И.А.Егорова, В.Ф.Казаков Т.И.Кравченко, А.М.Мартынов, Т.Г.Маховская, А.М.Мкртумян, Б.А.Сидоренко, А.Е.Саморуков, А.А.Скоромец, И.Д.Стулин, П.С.Турзин, А.И.Федин, С.А.Чорбинская, Б.А.Цыганков.

**Основные темы:** сосудистая неврология, заболевания периферической нервной системы, демиелинизирующие заболевания, дегенеративные заболевания, другие заболевания нервной системы, нейрореабилитация, новые технологии в диагностике, смежные медицинские специальности, экспериментальная медицина

**Приглашаются:** неврологи, терапевты, кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, травматологи, хирурги, эндокринологи, специалисты экспериментальной медицины, разработчики новой медицинской техники и врачи общей практики

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ.

Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)

Конференция транслируется в **online** режиме на сайтах [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) и [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru)

Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте [www.medconference.ru](http://www.medconference.ru) в день проведения конференции

Координатор: **МЕД**знания<sup>+</sup>+7(495) 614 43 63, 614 40 61 [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## 8–12 декабря 2014



### ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

IV Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



### ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

8-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



### ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

24-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»

 **ЭКСПОЦЕНТР**  
МОСКВА

123100, Россия, Москва,  
Краснопресненская наб., 14  
Единый справочно-  
информационный центр:  
8 (499) 795-37-99  
E-mail: [centr@expocentr.ru](mailto:centr@expocentr.ru)  
[www.expocentr.ru](http://www.expocentr.ru),  
[expocentr.pf](mailto:expocentr.pf)

#### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЦВК «Экспоцентр»

#### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии медицинских наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Представительства Всемирной организации здравоохранения в РФ

реклама

12+



# \\ Вейновские Чтения

11-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,  
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ  
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА


6-7

ФЕВРАЛЯ  
2015г.

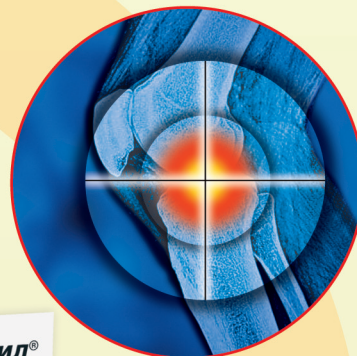
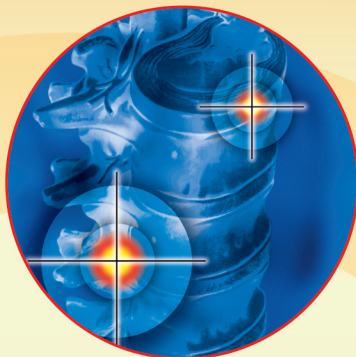
**Москва**  
ул. Русаковская, 24

ГОСТИНИЦА  
Холидей Инн Сокольники

[vein.paininfo.ru](http://vein.paininfo.ru)  
[vc@paininfo.ru](mailto:vc@paininfo.ru)



# нимесулид Нимесил®



## Точность попадания в цель!<sup>2</sup>

- Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1\*</sup>
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>4</sup>

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

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

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

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

\* по сравнению с таблетированной формой

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

Отпускается по рецепту.

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

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

пфт.mod. утверждено в печать 31.01.14

# МЕКСИДОЛ®

## 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**



ООО «Векторфарм»  
эксклюзивный дистрибьютор  
фармацевтических препаратов компании

 **ФАРМАСОФТ**





5-й Международный междисциплинарный конгресс  
5th International Interdisciplinary Congress

# MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

М О С К О В А

14-15 NOVEMBER  
НОЯБРЯ 2014 г.

М О С К В А

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

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВРАЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

## Медицинская газета®

Основано в 1893 году  
Выходит по средам и пятницам  
Распространяется в России и других странах СНГ

В тематических разделах «Конспект врача», «Здравоохранение»,  
«Наука и практика», «Медицина и власть», «Время и мы»,  
«Мир и здоровье», «Страница фармацевта»  
освещаются как самые современные методы диагностики и лечения,  
так и разнообразная жизнь медицинского сообщества.

объем издания: полноцветные 16 полос.

Почтовые подписные индексы  
В Объединенном каталоге «Пресса России»:  
**50075** – ежемесячно, **32289** – полугодовая,  
**42797** – подписка на 2015 год

*Подписку можно оформить также через редакцию газеты  
или через альтернативное подписное агентство в вашем городе.*

*Подробности подписки на электронную версию «МГ» –  
на сайте редакции: [www.mgzt.ru](http://www.mgzt.ru)*

Б. Сухаревская пл., 1/2, Москва 129090 .

Тел./факс: (495) 608 86 95, подписка: (495) 608 84 89, реклама: (495) 608 85 44  
e-mail: [mggazeta@mgzt.ru](mailto:mggazeta@mgzt.ru)





Российская медицинская академия  
последипломного образования  
Федеральное медико-биологическое  
агентство России



**28 ноября 2014**

Научно-практическая конференция  
с международным участием

# Когнитивные нарушения и деменция в клинической практике

## Председатель конференции:

Левин Олег Семенович - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой  
неврологии ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

## В программе конференции:

Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение;  
Базисная терапия деменций;  
Болезнь Альцгеймера и другие дегенеративные деменции;  
Нейровизуализация в диагностике поражений мелких мозговых сосудов;  
Дисциркуляторная энцефалопатия;  
Разбор больных с когнитивными нарушениями с дегенеративной и сосудистой патологией;  
Когнитивные нарушения и ангиохирургические методы лечения;  
Постинсультные когнитивные нарушения;  
Соотношение когнитивных и аффективных нарушений;  
Нарушение сна у пациентов с когнитивными нарушениями.

## Место проведения:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал.  
Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро Краснопресненская, Смоленская, Баррикадная).

**Начало работы конференции в 9.00.**

## Регистрация и более подробная информация:

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru),  
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

**Участие в конференции бесплатное,  
по предварительной регистрации.**

Технический организатор  
**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator

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

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

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

**29662**  
на полугодие

**11878**  
на год

www.annaly-nevrologii.ru

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## БЛАНК-ЗАКАЗ на 2015 год

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

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

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

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

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

Извещение

**ЗАО «РКИ Соверо пресс»**

Форма № ПД-4  
**КПП: 770401001**

**7 7 0 4 1 9 3 7 2 1**

(ИНН получателя платежа)

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

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**  
(наименование банка получателя платежа)

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

**Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»**

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

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

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

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

Квитанция

**ЗАО «РКИ Соверо пресс»**

КПП: 770401001

**7 7 0 4 1 9 3 7 2 1**

(ИНН получателя платежа)

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

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**  
(наименование банка получателя платежа)

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

**Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»**

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

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

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

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

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

# Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль  
над моторными и немоторными  
проявлениями болезни Паркинсона<sup>1</sup>

**Новый Мирапекс® ПД**  
сочетает в себе доказанные клинические преимущества  
обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема<sup>2</sup>

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhel N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan.



ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620  
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com  
www.boehringer-ingelheim.com

## Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия  
прамипексол

**Контроль движения  
и даже больше**

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией



## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



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

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.  
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.  
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.