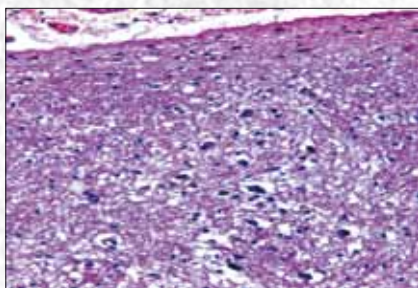
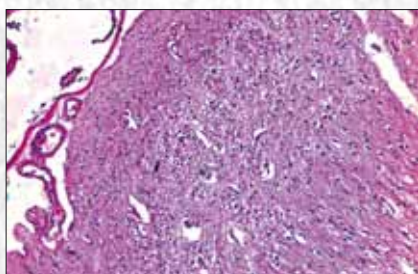


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Функциональная МРТ покоя при болезни Паркинсона
Опухоли головы, имитирующие синдром Толосы-Ханта
Перкутанная эндоскопическая поясничная дискэктомия
Корковые дисгенезии и эпилептические синдромы

Экспериментальная неврология

Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации
при паркинсонизме

Технологии

УЗИ с контрастом в ангионеврологии

Научный обзор

Дистонические гиперкинезы у детей

Клинический разбор

Дистрофическая миотония 1-го типа

Информация

III Национальный конгресс по болезни Паркинсона
и расстройствам движений

Берлитион®

тиоктовая кислота

600
NEW

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липовой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость «лактозы», синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампулы разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение

препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышения внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Литература

1. Инструкция по применению препарата от 06.03.12, 06.07.11, 06.06.12

2. Diabetes Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2295-2295

3. Ziegler D, Nyak M, Kempner P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. J Diabetes Medicine 2004; 17(1):21, 114-121

ООО «Берлин-Хем»/А.Менарини
123137, Москва, Пресненская набережная, д. 10-
БЦ «Валента на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, Факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препаратах
содержится в инструкции по применению
от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов
защиты информации. Отпускается по рецепту.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Ответственные секретари

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Editor-in-Chief

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

Vice Editors

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

Executive Editors

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

Editorial Board

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

Editorial Council

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 9. № 2 2015
www.annaly-nevrologii.ru

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

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

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

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

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки: рис. 2 из статьи О.А. Миловановой и др. (с. 22)

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя

*Е.В. Селиверстова, Ю.А. Селиверстов, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Опухоли головы, имитирующие синдром Толосы-Ханта

10

*В.В. Пономарев, А.Е. Барановский, Ю.В. Сытый, С.В. Зарецкий
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УЗ «5-я городская клиническая больница» (г. Минск, Республика Беларусь)*

Пункционный эндоскопический метод лечения острого компрессионного корешкового болевого синдрома

16

*А.В. Вершинин, А.О. Гуца, С.О. Арестов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Клинико-морфологический анализ корковых дисгенезий, сопровождающихся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей

20

*О.А. Милованова, Л.В. Калинина, А.П. Милованов, Л.П. Катасонова, И.Е. Тамбиев, С.Х. Биче-оол, Л.Н. Каск
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ФГБНУ «НИИ морфологии человека»;
ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Бахляевой ДЗМ»;
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (Москва)*

Экспериментальная неврология

28

Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме

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

Технологии

33

Возможности контрастного ультразвукового исследования в ангионеврологии

*А.О. Чечёткин, Л.Д. Друина
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Научный обзор

39

Дистонические гиперкинезы у детей раннего детского возраста

*М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Ильина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова, С.В. Михайлова,
М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин
ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки» (Москва);
ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва);
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)*

Клинический разбор

47

Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца

*С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Н.М. Галеева, В.В. Забненкова А.В. Поляков
АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)*

Информация

53

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

*С.Л. Тимербаева
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя

Е.В. Селиверстова, Ю.А. Селиверстов, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

При функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп) возможно оценить низкочастотные колебания (0,01–0,1 Гц) BOLD-сигнала, основанные на изменении параметров гемодинамики, что косвенно позволяет определить спонтанную нейрональную активность различных областей головного мозга в состоянии покоя. Нами было проведено фМРТп-исследование в группах здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Из спектра нейрональных сетей покоя головного мозга была выделена сеть пассивного режима работы (СПРР) головного мозга и оценены изменения паттерна нейрональной активности данной сети у пациентов с БП. Установлено, что при БП по сравнению с нормой имеет место уменьшение активности в правой нижней теменной доле (т.е. в зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии) и, напротив, увеличение спонтанной нейрональной активности в составе СПРР в медиальных отделах правой верхней лобной извилины, правой и левой угловых извилинах, передневерхних и задненижних отделах левого и правого предклинья. Выявленные изменения нейрональной активности, рассматриваемые как проявление феномена нейропластичности, потенциально могут являться биомаркерами нейродегенеративного процесса при БП.

Ключевые слова: функциональная МРТ покоя, болезнь Паркинсона, анализ независимых компонент, сеть пассивного режима работы головного мозга.

Блезнь Паркинсона — одно из наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний человека, характеризующееся брадикинезией, тремором и ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, присоединяющимися по мере неуклонного прогрессирования нейродегенерации. БП встречается практически повсеместно. Общая распространенность заболевания составляет 100–200 на 100 тыс. населения, однако в старших возрастных группах число больных значительно возрастает. В группе старше 60 лет заболевание встречается у 1% лиц, а после 75 лет — с частотой до 3% и более. В мире БП страдают в среднем около 5 млн чел., из них 1,5 млн проживает в 7 ведущих экономически развитых странах мира. Отмечается тенденция роста заболеваемости БП с 80-х годов прошлого века [22]. В среднем через 14 лет после появления моторных проявлений болезни пациенты оказываются прикованными к постели или инвалидному креслу. Кроме моторных симптомов, у пациентов с БП имеет место целый ряд немоторных проявлений, таких как нарушение бодрости, двигательные расстройства в фазе сна с быстрыми движениями глаз, нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, легкие и умеренные когнитивные расстройства, депрессия, панические атаки и др.

Ранее считалось, что при БП морфологические изменения затрагивают главным образом дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных

луковицах, дорсальном ядре блуждающего нерва, ядрах шва и ретикулярной формации уже на ранних стадиях болезни [10, 16]. В то время как на ранних стадиях БП проявления заболевания могут быть адекватно скомпенсированы с использованием доступных (преимущественно дофаминергических) препаратов, целый ряд проблем возникает при лечении поздних стадий, включая моторные и немоторные проявления. Многие из симптомов поздних стадий БП не чувствительны к тем или иным противопаркинсоническим средствам, что требует применения комбинированной терапии и назначения большого числа корректоров. Таким образом, в связи с разнообразием существующих методов лечения БП, полиморфизмом клинических проявлений, а также необходимостью проведения максимально ранней терапии, актуальным является поиск биомаркеров БП с целью более объективной оценки течения заболевания и его выявления на ранних стадиях.

На сегодняшний день наряду с рутинным МРТ обследованием головного мозга стало возможным более широкое применение сравнительно недавно появившихся МРТ-последовательностей при БП с целью определения тонких и динамических структурно-функциональных изменений головного мозга. Так, для функционального картирования головного мозга применяется метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [1], основанный на BOLD-контрасте (blood oxygenation level dependent, то есть «зависимый от уровня оксигенации крови») и представляющий собой отображение на МР-изображениях (полученных на основе последовательности «градиентное

эхо») зависимости величины МР-сигнала от содержания дезоксигемоглобина. Выделяют два основных вида фМРТ: 1) с определением степени активации коры головного мозга при выполнении какого-либо задания (task-fMRI); 2) определение спонтанной нейрональной активности серого вещества головного мозга в покое – так называемая «resting-state functional MRI» (RS-fMRI), или функциональная МРТ покоя (фМРТп). При проведении фМРТп оцениваются низкочастотные (<0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала [2, 3].

Головной мозг – это сложная нейрональная сеть. Существуют нейроны головного мозга, в определенном режиме поддерживающие свою работу в покое и сохраняющие спонтанную активность [6]. Такие нейрональные участки могут быть анатомически удалены друг от друга, но функционировать одинаково, т.е. применительно к фМРТ – резонировать на одной частоте; синхронно активируемые участки могут образовывать целые «конгломераты» – так называемые *сети покоя* (СП) головного мозга [11]. На изучение таких сетей и направлена фМРТп.

Существует спектр методов для обработки данных фМРТп [4–9], дающих возможность оценить наличие и выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга [12, 13, 18, 23, 24, 26–28]. Одним из таких методов является анализ независимых компонент (Individual Component Analysis, ICA) [21], позволяющий вычлени из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты, представляющие собой карты с разложенным низкочастотным сигналом синхронно активирующихся участков серого вещества головного мозга. Этот метод обладает высоким уровнем надежности для выявления спектра зон, входящих в состав СП [11]. Выявленные СП возможно затем подвергнуть вторичному анализу, в т.ч. сравнению между исследуемыми группами [21].

Необходимо отметить, что при выявлении СП границы их часто перекрываются, что может свидетельствовать об их тесном взаимодействии в состоянии покоя. Однако даже у одного исследуемого выявляются далеко не все возможные СП головного мозга [11], которые принципиально существуют в физиологических и патологических условиях.

Активность одной из сетей – так называемой Default Mode Network (на русский язык можно перевести как «сеть пассивного режима работы головного мозга», СПРР) – значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с выполнением когнитивных задач (т.е. происходит деактивация при стимуляции импульсами извне), что наглядно характеризует наличие спонтанной активности нейронов головного мозга. СПРР выявляется всегда. Сеть состоит из пространственно (анатомически) разобщенных, однако функционально связанных между собой зон серого вещества предклинья, медиальной, латеральной и нижней теменной коры, медиальных отделов коры височных долей, медиальных отделов серого вещества лобных и задних и передних отделов поясных извилин, поддерживающих постоянную низкочастотную активность.

Активность СПРР тесно связана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контроль состояния окружающей обстановки и спонтанные мыслительные процессы [14, 15, 20].

Изучение СП перспективно при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как БП, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др., с оценкой возможных изменений зон спонтанной нейрональной активности. Кроме того, в настоящее время фМРТп применяется при рассеянном склерозе, эпилепсии и ряде других форм патологии [19]. Изменение активности СП головного мозга, а в частности СПРР, может играть важную роль в понимании реорганизации паттерна активности головного мозга в покое при развитии нейродегенеративного процесса. Определение изменений спонтанной нейрональной активности зон, входящих в состав СПРР, может явиться важной ступенью в совершенствовании методов мониторинга болезни и оценки лечения пациентов с БП, а также изучения феномена нейропластичности.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 18 здоровых добровольцев (9 женщин, 9 мужчин) без заболеваний центральной нервной системы, средний возраст 43 года [27; 71], и 25 пациентов с БП (14 женщин, 11 мужчин), средний возраст 59 лет [39; 76]. Диагноз БП ставился согласно критериям Банка Мозга Британского Общества по изучению болезни Паркинсона. Все исследуемые были правши.

Пациенты оценивались по функциональной шкале Хен-Яра, унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MOCA), батаре лобных тестов, госпитальной шкале тревоги и депрессии.

С целью выявления зон спонтанной нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя обследуемым проводилась фМРТп головного мозга на магнитно-резонансном томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Дизайн исследования включал последовательность для получения функциональных данных (BOLD). Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимулирования слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном, не засыпать. Продолжительность сканирования составляла 6 мин 20 с. Кроме того, были получены анатомические изображения головного мозга исследуемых в режиме T1 с толщиной среза 1 мм с возможностью последующих реконструкций в любой проекции (MPR).

Для выявления СПРР, оценки возможного изменения спонтанной нейрональной активности в пределах зон, входящих в ее состав, и обработки полученных данных в нашем исследовании мы использовали приложение GIFT 2.0 (Group ICA Of fMRI Toolbox) на базе программы MATLAB с применением анализа независимых компонент (ICA), а также статистический анализ на базе SPM 8 (Statistical Parametric Mapping) – парный t-test с оценкой полученных результатов. Предварительная обработка данных проводилась в статистической программе SPM 5 с нивелированием различий анатомического рисунка извилин большого мозга каждого индивидуума. Кроме того, в группах пациентов мы провели регрессионный анализ со шкалами Хен-Яра, MOCA и UPDRS и ковариационный анализ с полом, возрастом и длительностью заболевания.

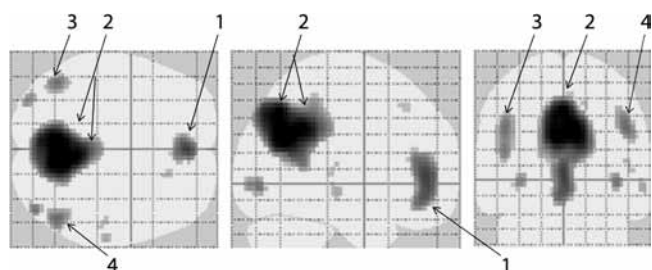


рис. 1: Групповая карта спонтанной нейрональной активности зон СППП головного мозга здоровых добровольцев в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагитальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади):

1 – медиальные отделы лобных долей;
2 – задние отделы поясных извилин, предклинья;
3, 4 – нижние отделы теменных долей.

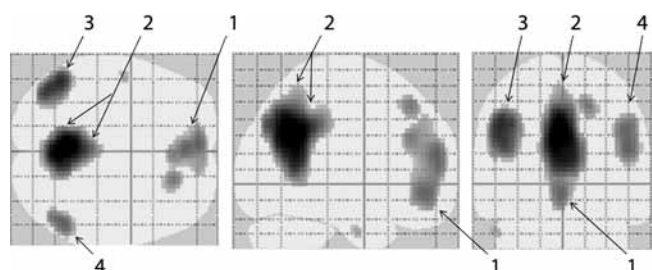


рис. 2: Групповая карта спонтанной нейрональной активности зон СППП головного мозга у пациентов с БП в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагитальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади):

1 – медиальные отделы лобных долей;
2 – задние отделы поясных извилин, предклинья;
3, 4 – нижние отделы теменных долей.

таблица 1: Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СППП, выявляемые в группах здоровых добровольцев и у пациентов с БП ($p < 0,05$, порог=3).

Зоны, входящие в состав СППП	Группа здоровых добровольцев				Группа пациентов с болезнью Паркинсона				
	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	MNI координаты зон головного мозга [x; y; z] mm	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	MNI координаты зон головного мозга [x; y; z] mm	
Правое полушарие большого мозга									
Верхняя лобная извилина					182	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	7,47 3,78	[18; 36; 51] [21; 21; 54]	
Поясная извилина (передние отделы)					1259	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	7,61	[3; 33; 27]	
Предклинье	1815	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	8,15	[9; -60; 27]					
Нижние отделы теменной коры	Угловая извилина	226	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	5,75	[54; -60; 27]	512	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	8,09	[45; -63; 33]
				4,74	[42; -48; 33]				
				5,48	[48; -60; 36]				
	Нижняя теменная извилина						7,00	[51; -54; 39]	
	Надкраевая извилина						6,94	[51; 54; 21]	
Средняя височная извилина	149	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	5,42	[55; -21; -6]					
Левое полушарие большого мозга									
Прямая извилина							6,87	[-3; 51; -18]	
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы)			5,22	[-3; 51; 21]	1259	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	7,80	[-6; 57; 21]	
Поясная извилина (передние отделы)	557	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	6,47	[0; 48; 6]					
Средняя лобная извилина (срединно-глазничные отделы)			6,88	[-6; 42; -12]					
Предклинье	1815	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	10,45	[0; -63; 45]	2063	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	13,0	[-6; -54; 27]	
			7,72	[-3; -57; 27]			12,05	[-6; -60; 42]	
							10,12	[0; -48; 36]	
Нижние отделы теменной коры	Угловая извилина	277	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	5,14	[-45; 63; 36]	622	$p_{Fwe-corr} = 0,000$	9,84	[-48; -57; 39]
				4,89	[-42; -54; 39]			8,69	[-42; -63; 24]
Средняя височная извилина			6,16	[-45; -60; 15]					

Результаты и обсуждение

При построении карт независимых компонент, состоящих из произвольно выбранных 25 отдельных компонент, была выделена СПРР головного мозга у каждого исследуемого и сформированы суммарные карты активности для каждой группы, продемонстрированные для группы нормы на рис. 1 и для группы пациентов с БП на рис. 2. Выявленные нами зоны, входящие в состав данной сети, также указаны в табл. 1.

При сравнении двух независимых групп нами были выявлены разнонаправленные особенности паттерна спонтанной нейрональной активности в зонах СПРР в группе пациентов с БП. Пол и возраст обследуемых были взяты как ковариаты (covariates).

У всех пациентов с БП по сравнению с группой нормы нами было отмечено уменьшение активности в правой нижней теменной доле – зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии. Мы провели множественный регрессионный анализ со шкалами UPDRS и МОСА по данной зоне. Как известно, в шкале UPDRS при оценке многообразной симптоматики БП максимальная оценка (199 баллов) соответствует максимальной тяжести болезни, оценка 0 – отсутствию клинических проявлений. Шкала МОСА разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений, с оценкой внимания и концентрации, исполнительных функций, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета и ориентированности; максимальное количество баллов – 30 (норма – от 26). При анализе полученных данных была выявлена определенная тенденция: чем выше оценка по шкале МОСА, тем выше активность в правой нижней теменной доле, а чем выше оценка по шкале UPDRS, тем меньше активность в данной зоне у всех пациентов с БП. Данные представлены в табл. 2.

таблица 2: Взаимосвязь изменений активности в правой нижней теменной доле с данными клинических шкал.

Правая нижняя теменная доля	Шкала UPDRS	Шкала МОСА
Координаты данной зоны MNI (мм)	[42; -48; 27]	[36; -54; 45]
Оценка по шкале	↑	↑
Активность в данной зоне у пациентов с БП	↓	↑
Значения p	$p_{\text{uncorr}}=0,021$	$p_{\text{uncorr}}=0,051$

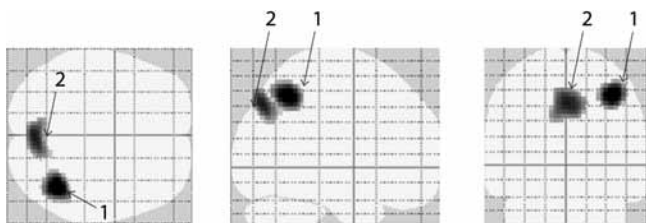


рис. 3. Зоны с уменьшением спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП. Групповая карта головного мозга пациентов с БП в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади) с уменьшением спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в зонах, входящих в состав СПРР: 1 – правая нижняя теменная доля; 2 – правое предклинье (медиальные отделы).

таблица 3: Зоны уменьшения спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой), входящие в состав СПРР, у пациентов с БП.

	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	3D координаты зон головного мозга [x; y; z], мм
Правое полушарие большого мозга				
Нижняя теменная доля	126	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,44	[33; -54; 48]
Предклинье (медиальные отделы)	121	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[9; -72; 33]

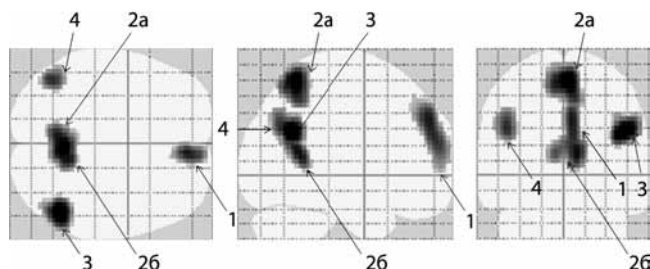


рис. 4: Зоны с увеличением спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП. Групповая суммарная карта головного мозга пациентов с БП в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади) с увеличением спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в зонах, входящих в состав СПРР: 1 – правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы); 2a – правое и левое предклинье (передневерхние отделы); 2b – правое и левое предклинье (задниенижние отделы); 3 – правая угловая извилина; 4 – левая угловая извилина.

таблица 4: Зоны повышения спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в СПРР у пациентов с БП. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test.

	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	3D координаты зон головного мозга [x; y; z], мм
Левое полушарие большого мозга				
Угловая извилина	62	$p_{\text{FWE-corr}}=0,016$	5,01	[-42; -63; 27]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	4,50	[-9; -63; 57]
Предклинье (задниенижные отделы)	124	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[-3; -55; 14]
Правое полушарие большого мозга				
Предклинье (задниенижные отделы)	124	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[6; -63; 21]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	5,50	[3; -54; 63]
Правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	144	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	4,49	[3; 51; 39]
Угловая извилина	158	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	6,21	[42; -57; 21]

На рис. 3 представлены зоны уменьшения спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП в правом предклинье и правой нижней теменной доле. Полученные результаты также представлены в табл. 3.

У всех пациентов с БП, в сравнении с группой контроля, зоны большей спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, были отмечены в медиальных отделах верхних лобных извилин, передневерхних и задних отделах левого и правого предклинья, а также в угловых извилинах, в группе с впервые выявленной БП. Эти зоны проиллюстрированы на рис. 4, полученные результаты также показаны в табл. 4.

Таким образом, у пациентов с БП имеет место сложная реорганизация паттерна активности в пределах СПРР головного мозга, подтверждающая, в частности, вовлечение при данном заболевании зрительно-пространственных функций.

Список литературы

1. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 1: 30–39.
2. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2013; 4: 39–44.
3. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н. и др. Опыт применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России. Здравоохранение Таджикистана 2014; 12: 146–149.
4. Andrews-Hanna J.R., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007; 56: 924–935.
5. Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360: 1001–1013.
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537–541.
7. Calhoun V.D., Adali T., Pearlson G.D., Pekar J.J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 2001; 14: 140–151.
8. Cordes D., Haughton V., Carew J.D. et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imaging* 2002; 20: 305–317.
9. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 1636–1644.
10. Davie C.A. A review of Parkinson's disease. *Br. Med. Bull.* 2008; 86: 109–127.
11. Doucet G., Naveau M., Petit L. et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 2753–2763.
12. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 26: 15–29.
13. Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1993; 13: 5–14.
14. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connec-

Полученные нами данные могут отражать как патологию мозга на фоне текущего нейродегенеративного процесса, так и наблюдающиеся при этом компенсаторные явления нейропластичности. Независимо от трактовки, выявленные изменения нейрональной активности являются новыми перспективными биомаркерами структурно-функционального состояния головного мозга у пациентов с БП. Изменения в зоне зрительно-пространственного восприятия могут помочь в оценке степени неврологических и нейропсихологических нарушений при данном заболевании, а также потенциально в оценке эффективности проводимого пациентам консервативного лечения. Нельзя исключить, что выявляемые нейрофизиологические характеристики в зонах СП головного мозга и идентификация изменений паттерна спонтанной нейрональной активности при БП могут иметь перспективы с точки зрения определения тактики оперативного лечения конкретного пациента, т.е. выбора между технологией глубокой электрической стимуляции мозга [17] или деструктивными операциями.

51. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 253–258.
15. Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685–694.
16. Hawkes C.M. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Anosmia is a common finding. *BMJ* 1995; 310: 1668.
17. Kahan J., Urner M., Moran R. et al. Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain* 2014; 137 (Pt 4): 1130–1144.
18. Larson-Prior L.J., Zempel J.M., Nolan T.S. et al. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106: 4489–4494.
19. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 1866–1872.
20. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007; 315: 393–395.
21. McKeown M.J., Hansenz L.K., Sejnowski T.J. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Cur. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 620–629.
22. Mutch W.J., Dingwall-Fordyce I., Downie A.W. et al. Parkinson's disease in a Scottish City. *BMJ* 1986; 292: 534–536.
23. Salvador R., Suckling J., Coleman M.R. et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex* 2005; 15: 1332–1342.
24. Song M., Zhou Y., Li J. et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage* 2008; 41: 1168–1176.
25. Stone J.V. Independent component analysis: an introduction. *Trends Cogn. Sci.* 2002; 6: 59–64.
26. Thirion B., Dodel S., Poline J.B. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *Neuroimage* 2006; 29: 321–327.
27. Van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Hulshoff Pol H.E. Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE* 2008; 3: e2001.
28. Van de Ven V.G., Formisano E., Prvulovic D. et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum. Brain Mapp.* 2004; 22: 165–178.

Reorganization of the brain's default mode network in patients with Parkinson's disease: resting-state fMRI-based analysis of individual components

E.V. Seliverstova, Yu.A. Seliverstov, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, S.N. Illarioshkin

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: resting-state functional MRI, Parkinson's disease, independent component analysis, brain's default mode network.

Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) enables evaluation of low-frequency oscillations (0.01–0.1 Hz) of the BOLD-signal, which are related to changes in the hemodynamics parameters, thereby making possible to determine indirectly the spontaneous neuronal activity of various areas of the brain at rest. We conducted an rs-fMRI study in groups of healthy volunteers and patients with Parkinson's disease (PD). Out of the spectrum of resting neural networks of the brain, the brain's default mode network (DMN) was selected, and changes in the neuronal activity pattern of the network in PD patients were evaluated. Compared to the norm, PD was found to be

characterized by a decrease in the activity of the right inferior parietal lobe (i.e. in the area incorporated into DMN and involved in visual-spatial perception) and, on the contrary, an increase in the spontaneous neuronal activity of DMN in the medial segments of the right superior frontal gyrus, right and left angular gyri, and anterosuperior and posteroinferior parts of the left and right precuneus. The detected changes in the neuronal activity, regarded as a manifestation of the neuroplasticity phenomenon, may potentially serve as biomarkers of a neurodegenerative process in PD.

Контактный адрес: Селиверстова Евгения Валерьевна – асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, e-mail: eselivers@yahoo.com;

Селиверстов Ю.А. – асп. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

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

Кротенкова М.В. – зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

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

Опухоли головы, имитирующие синдром Толосы-Ханта

В.В. Пономарев, А.Е. Барановский, Ю.В. Сытый, С.В. Зарецкий

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;
УЗ «5-я городская клиническая больница» (г. Минск, Республика Беларусь)

Представлены результаты клинико-нейровизуализационного исследования 15 пациентов с редко встречающимися опухолями в области головы, которые проявлялись симптомами, симулирующими синдром Толосы-Ханта (СТХ). В 66,6% случаев это были первичные опухоли, а в 33,4% – метастазы рака молочной железы, бронхов, простаты, меланомы. Установлены типичная локализация этих опухолей, характерные неврологические симптомы и их особенности, отличающие данные случаи от СТХ. Выяснено, что в 20% случаев первичная локализация опухолей в области головы при этой патологии не связана с поражением структур нервной системы. Уточнены особенности роста при первичных и метастатических опухолях. Из пяти гистологически доказанных случаев выявлены менингиома (3 пациента), невринома (1 пациент) и неходжкинская лимфома (1 пациент). Обсуждаются показания к хирургическому лечению, использованию гамма-ножа, полихимиотерапии либо симптоматической терапии. Приведены три клинических наблюдения первичных и метастатических опухолей головы, которые имитировали СТХ.

Ключевые слова: синдром Толосы-Ханта, первичные и метастатические опухоли головы, менингиома, невринома, лимфома.

Синдром Толосы-Ханта (СТХ, болезненная офтальмоплегия, синдром верхней глазничной щели) – редкий полиэтиологический синдром, впервые описан Е. Tolosa (1954 г.) и W. Hunt (1961 г.). В 1966 г. J. Smith и D. Tachdal предложили эпоним, назвав эту патологию фамилиями этих авторов. СТХ к настоящему времени встречается во всех странах мира, не имеет очевидных сезонных особенностей и его частота составляет 1–2 случая на 1 млн населения [3]. СТХ проявляется симптомами повреждения нервов и сосудов, проходящих через верхнюю глазничную щель (I ветвь тройничного нерва, глазодвигательный, отводящий, блоковый черепные нервы, глазная артерия, верхнеглазничная вена), и кавернозного синуса. Клиническая картина СТХ обычно характеризуется интенсивными болями в области орбиты, косоглазием, диплопией, ограничением движения глазных яблок во все стороны, анизокорией, слабостью аккомодации и конвергенции, реже экзофтальмом и хемозом, которые встречаются в различных сочетаниях, часто высокочувствительны к назначению глюкокортикостероидов и иногда имеют рецидивирующий характер [3, 6, 8]. Ранее диагностические критерии СТХ не были четко определены, однако в настоящее время Международным обществом по изучению головной боли предложены критерии, согласно которым данный диагноз обоснован только в случаях выявления гранулемы (гранулем) в наружной стенке кавернозного синуса или в проекции верхней глазничной щели при МРТ головного мозга либо при проведении биопсии [7]. При постановке этого диагноза следует учитывать, что похожие клинические признаки наблюдаются при большом круге иных неврологических или соматических заболеваний, приводящих к развитию вторичного синдрома верхней глазничной щели. К их числу относят аневризмы инфра- или супраклиноидного отделов внутренней сонной артерии, каротидно-кавернозные соустья, орбитальные миозиты, тромбоз кавернозного синуса, гипертрофические базальные пахименингиты, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит и др. [2, 3, 6, 9, 11, 13].

Достаточно редко СТХ симулируют первичные и вторичные (метастатические) опухоли в области головы. В этих случаях первичные опухоли могут исходить из структур нервной системы: основания височных долей, отделов тройничного нерва (корешка, гассерова узла, периферических ветвей), оболочек основания головного мозга. Их гистология различается: преобладают менингиомы тела, больших и малых крыльев основной кости или кавернозного синуса, реже встречаются невриномы, нейрофибромы либо шванномы [1, 2, 10]. В большинстве случаев эти опухоли являются доброкачественными медленно растущими образованиями, которые по мере своего экстракраниального распространения постепенно компримируют сосудисто-нервный пучок, проходящий через кавернозный синус и верхнюю глазничную щель. У ряда пациентов первичные опухоли в области головы со схожей с СТХ симптоматикой первично локализируются вне нервной системы: придаточных пазухах, орбите либо костях основания черепа. Гистологически таковые обычно представлены злокачественными новообразованиями (карцинома, саркома, миобластома), которые имеют более быстрый инфильтративный характер развития, поражая указанные выше черепные нервы после деструкции костных стенок [4, 9, 12].

Метастатический характер опухолей при данной локализации патологического процесса встречается почти в половине всех случаев. Преобладают пациенты с метастазами рака легких, бронхов или молочной железы. Реже встречаются случаи метастазов опухолей мочеполовой системы, рака предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, меланомы [1, 2, 4, 8]. В литературе описаны единичные наблюдения метастазов в область передней и средней черепной ямки карциномы тимуса, дифференцированного рака щитовидной железы [2, 13]. В 75% этих случаев метастазы локализируются в паренхиме базальных отделов височных долей, оболочках мозга (типа карциноматоза), костях свода или основания черепа. У этих пациентов в зависимости от локализации метастазов (орбитальной или параселлярной) классическая картина СТХ может дополняться обще-

мозговыми симптомами, гемипарезом, односторонним снижением остроты зрения (синдром вершины орбиты) [4]. Крайне редко СТХ симулируют опухоли кроветворных органов (экстрамедуллярные плазмоцитомы, множественные миеломы, лимфомы). В этих случаях клиническая картина у пациентов, кроме вовлечения черепных нервов, дополнительно включает симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, воздухоносных пазух, лимфоидной ткани и др. [4, 11, 12].

Выбор терапии подобных опухолей окончательно не определен и делается индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от размера, локализации, гистологии опухоли, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии. В литературе предложены хирургические методы удаления таких опухолей различными доступами (в т.ч. эндоназальным), радиохирургия, радиотерапия, полихимиотерапия и симптоматическая терапия [1–6, 8–13].

Крайняя редкость публикаций в отечественной и мировой литературе случаев опухолей головы, которые проявлялись неврологическими симптомами, имитирующими СТХ, побудили поделить многолетним опытом диагностики и лечения 15 пациентов с этим диагнозом, сопоставив собственные результаты с данными современной литературы.

Пациенты и методы

В период с 1991 по 2013 гг. (в течение 24 лет) во II-м неврологическом и нейрохирургическом отделениях 5-й клинической больницы г. Минска мы наблюдали 170 пациентов с клиническими проявлениями, характерными для СТХ. Среди них в 15 (8,8%) наблюдениях причинами развития неврологических симптомов, симулирующих СТХ, были

первичные или вторичные (метастатические) опухоли головного мозга, костей основания черепа, орбит либо придаточных пазух. С диагностической целью всех пациентов подвергали комплексному соматическому и неврологическому осмотру, лабораторному и инструментальному (рентгенограмма легких, УЗИ, фиброгастроуденоскопия, колоноскопия и др.) исследованиям внутренних органов на предмет онкопоиска. При необходимости проводили консультации смежных специалистов: терапевта, отоларинголога, гематолога, уролога, онколога. Оценивали состояние глазного дна, проводили офтальмометрию по Гертелю для определения выраженности экзофтальма в миллиметрах. Проводили спиральную компьютерную томографию (СКТ) на аппарате Light Speed Pro 32 (GE MEDICAL SYSTEMS), МРТ-исследование головного мозга по стандартным программам, а также магнито-резонансную (МР)-ангиографию на аппарате Vista Polaris (Picker, США) с напряжением магнитного поля 1 Тл. В пяти случаях проводили гистологическое исследование материала, полученного интраоперационно или при проведении биопсии.

Результаты и обсуждение

В сводной табл. 1 представлены демографические данные, клинические симптомы у обследованных пациентов, локализация и гистология опухоли, а также методы лечения.

Как следует из табл. 1, в исследованной группе было 9 женщин и 6 мужчин, средний возраст составил 59,0 лет. В 10 (66,6%) случаях патологический процесс носил первичный, а у 5 (33,4%) пациентов – метастатический характер со следующей локализацией рака: молочная железа (2 чел.), бронхи, простата и меланома (по 1 чел.). Первичные опухоли головного мозга, имитирующие СТХ,

таблица 1: Демографические данные, клинические проявления, локализация опухоли, гистология и выбранный метод лечения у обследованных пациентов.

Пол, возраст	Вовлечение черепных нервов, клинические проявления	Локализация опухоли	Гистология	Метод лечения
м., 57 лет	III, V1*, VI слева, экзофтальм	крыло клиновидной кости	лимфома	полихимиотерапия
м., 60 лет	III, IV, V1, VI слева, экзофтальм	крыло клиновидной кости	невринома	удаление опухоли
ж., 40 лет	III, IV, V1 справа, экзофтальм	крыло клиновидной кости	менингиома	гамма-нож
ж., 60 лет	III, IV, V1 справа, экзофтальм	параселлярная область	менингиома	удаление опухоли
ж., 58 лет	III, V1 справа, экзофтальм	височная доля	менингиома	удаление опухоли
ж., 78 лет	III, V1, VI слева, экзофтальм, хемоз	решетчатая кость, орбита, носовая полость	–	симптоматическое
ж., 81 год	III, IV справа	крыло клиновидной кости, основная пазуха	–	симптоматическое
ж., 87 лет	III, V1, IV, VI справа, экзофтальм, хемоз	орбита	–	симптоматическое
м., 46 лет	III, IV, V1, VI слева, экзофтальм, хемоз	орбита, решетчатая кость	–	симптоматическое
ж., 61 год	III, IV, V1, VI справа	крыло клиновидной кости	–	симптоматическое
ж., 52 года	II, III, IV, VI слева	рак молочной железы, метастазы в кавернозный синус, основную пазуху	–	симптоматическое
ж., 53 года	III, IV, V1, VI справа, экзофтальм	рак молочной железы, метастазы в кости основания черепа	–	симптоматическое
м., 19 лет	III, IV, V1, VI слева, экзофтальм	меланома кожи, метастаз в орбиту	–	симптоматическое
м., 66 лет	III, IV, V1, VI справа, экзофтальм	рак бронхов, метастаз в тело клиновидной кости	–	симптоматическое
м., 68 лет	III, V1, VI справа, экзофтальм, хемоз	рак простаты, метастазы в кости основания черепа, таза, позвонки	–	симптоматическое

* V1 – 1-я ветвь V пары черепных нервов.

чаще исходили из большого или малого крыльев либо тела клиновидной кости, реже из параселлярной области или базальных отделов височной доли. У 3 (20%) пациентов опухоль первоначально была локализована вне структур нервной системы (орбита, ячейки придаточных пазух), но затем при интракраниальном инвазивном росте вызвала поражение черепных нервов, проходящих через верхнюю глазничную щель, а также проявляясь затруднением носового дыхания, носовыми кровотечениями и снижением зрения.

Основу клинической картины у всех пациентов составили глазодвигательные нарушения (диплопия, страбизм, ограничение движения глазного яблока) за счет поражения III, IV и VI пары черепных нервов с одной стороны (слева или справа), но в различных сочетаниях. В 13 (86,6%) случаях наблюдали типичный нейропатический болевой синдром преимущественно в лобной области, варьирующийся по интенсивности от легкого до резко выраженного за счет поражения I ветви тройничного нерва (VI). Топически полный односторонний синдром верхней глазной щели у обследованных пациентов был только у 7 чел. (46,6%), в оставшихся случаях он носил парциальный характер. Кроме этого, у 12 пациентов с опухолями (80%) наблюдался экзофтальм, у 5 чел. (33,4%) – хемоз, у 1 чел. (6,6%) – снижение зрения, что для СТХ нехарактерно. Во всех случаях диагноз опухоли был подтвержден при проведении СКТ (МРТ) головного мозга. Гистология опухолей по разным причинам была изучена только у 5 пациентов: из них в 3 случаях характер микроскопической картины соответствовал менингиоме, по 1 случаю – неходжкинской лимфоме и невриноме. В 3-х случаях было произведено тотальное удаление опухоли путем краниотомии через подвисочный доступ, у одной пациентки – с помощью гамма-ножа, у одного человека использована полихимиотерапия, у остальных пациентов проводилась только симптоматическая терапия.

Выбор наиболее радикального хирургического метода лечения, по нашему мнению, зависит от множества факторов, но в первую очередь от размеров и локализации опухоли. При глубинном расположении, вовлечении в патологический процесс ствола головного мозга или большом объеме опухоли целесообразно проводить парциальное удаление, а нередко – только ее биопсию. Мы солидарны с мнением В. Beraldini и соавт. [6], что у некоторых пациентов удаление опухоли подобной локализации небольших размеров можно провести с помощью эндоскопа, используя трансназальный доступ. Ряд исследователей рекомендуют иные хирургические доступы: 1) трансмаксиллярный экстрадуральный, особенно для неврином с незначительным интракраниальным распространением; 2) лобно-височный интрадуральный при опухолях с небольшим экстракраниальным ростом; 3) пресигмовидный в комбинации с трансмаксиллярным [2].

В части случаев (при малых размерах опухоли) альтернативой хирургического вмешательства можно рассматривать радиохимию с помощью гамма-ножа, однако в нашей стране этот метод лечения пока широко не доступен. При генерализованном онкологическом процессе (множественные метастазы в головной мозг или кости черепа) считаем оперативное вмешательство не показанным.

Для иллюстрации особенностей клинической картины, локализации и гистологии различных видов опухолей в области головы, которые проявлялись клиническими сим-

птомами, симулируя СТХ, приводим несколько клинических примеров.

Пациентка Ш., 78 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на умеренные боли в области орбиты и лба слева, чувство «выпирания» левого глазного яблока, двоение при взгляде во все стороны, заложенность и непостоянное кровотечение из левой половины носа. Больна около месяца, когда подостро развилось двоение предметов влево. Спустя 2 недели присоединились боли, выпячивание левого глазного яблока и птоз.

В течение последних 6 мес отмечала заложенность и кровотечения из носа слева, значения которому не придавала. Из других заболеваний отмечает ишемическую болезнь сердца, пароксизмальную мерцательную аритмию, артериальную гипертензию, аппендицитомию, полипэктомиию носа слева. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Пациентка повышенного питания. Варикозное расширение вен нижних конечностей с трофическими нарушениями кожи. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст., пульс 50–56 в 1 мин, ритмичный. Неврологически: в сознании, ориентирована в месте и времени, когнитивные функции незначительно снижены и соответствуют возрасту. Экзофтальм слева до 22 мм, птоз слева IV степени и выраженный хемоз левого века (рис. 1). Не доводит левое глазное яблоко кнаружи, внутрь, вверх. Зрачки D=S. Умеренная боль при пальпации в точке выхода I-й ветви тройничного нерва слева и гипестезия в этом дерматоме. Сила в конечностях достаточная, мышечный тонус не изменен. Глубокие рефлексы на ногах не вызываются, дистальный тип расстройства чувствительности по типу «носков», патологических стопных знаков нет. Координация не нарушена. Общеклинический анализ крови: СОЭ – 28 мм/ч, гемоглобин – 129 г/л, тромбоциты – 249×10^6 /л. Биохимический анализ крови: мочевина – 9,8 ммоль/л, креатинин – 0,1 ммоль/л, остальные показатели в норме. Окулист: на глазном дне диски зрительных нервов бледно-розовые, четкие, артерии и вены расширены, извиты. Консультация лор-врача: левая половина носа



рис. 1: Пациентка Ш., 78 лет, с диагнозом: опухоль клиновидной пазухи с ростом в полость носа и верхнюю глазничную щель слева. Отмечаются полный птоз, экзофтальм левого глазного яблока, выраженный хемоз. Проведена тампонада полости носа в связи с кровотечением из опухоли.

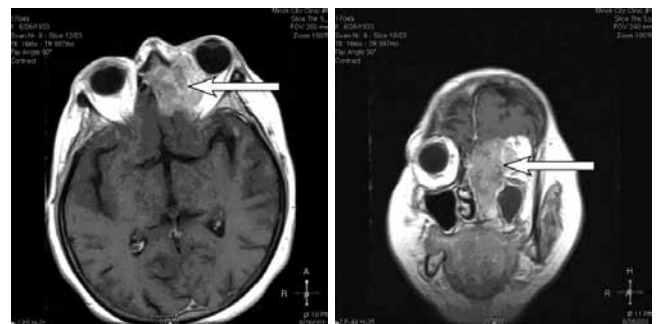


рис. 2: МРТ головного мозга с контрастированием (пациентка на рис. 1). А, Б: объемное образование указанной выше локализации размерами $36 \times 53 \times 57$ мм (стрелки).

обтурирована объемным образованием бледно-розового цвета, которое кровотоцит при контакте. МРТ головного мозга: в проекции решетчатой кости с распространением на левую орбиту, левые отделы полости носа и интракраниально в просвет верхней глазничной щели определяется массивное объемное образование размерами 36×53×57 мм, накапливающее контраст (рис. 2). Онкопоиск не выявил новообразований внутренних органов. Осмотрена лор-онкологом, рекомендована симптоматическая терапия с учетом возраста и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Умерла дома спустя 10 дней после выписки.

Таким образом, у пациентки вероятно была раковая опухоль, предположительно исходящая из решетчатой кости (или клиновидной пазухи), которая при быстром экстракраниальном инфильтративном росте обнаружена при визуальном осмотре в полости носа, проявляясь кровотечением. Интракраниальный рост опухоли вызвал поражение черепных нервов, проходящих через верхнюю глазничную щель слева (I-я ветвь тройничного нерва, отводящий, частично глазодвигательный нервы), а также экзофтальм и затруднение венозного оттока (проявившееся хемозом) из левой орбиты. Также у пациентки выявлена сенсорно-арефлекторная (паранеопластическая?) полиневропатия в конечностях. В данном случае опухоль в области головы первоначально была расположена вне нервной системы, но при увеличении в размерах вызвала клинический симптомокомплекс, характерный для СТХ.

Пациентка Б., 53 года, поступила в неврологическое отделение с жалобами на опущение века слева, двоение при взгляде во все стороны, интенсивную боль в лобной области слева, общую слабость, похудание, отсутствие аппетита. Считает себя больной в течение 3 нед, когда остро на фоне повышения артериального давления до 150/80 мм рт. ст. сначала развилось двоение, а через несколько дней опустилось левое веко. С подозрением на миастению амбулаторно назначен калимин 180 мг/сут, после чего отмечала кратковременное улучшение, но затем присоединились выраженные боли во лбу слева. При проведении амбулаторно МРТ головного мозга патологии не выявлено. Госпитализирована в плановом порядке. Из ранее перенесенных заболеваний: рак правой молочной железы с комбинированным лечением по этому поводу (мастэктомия, химио- и лучевая терапия) 2 года назад. Наблюдается онкологом. В последние несколько месяцев отмечала общую слабость и потерю аппетита. При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Пациентка повышенного питания. Кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., пульс 80 в 1 мин, ритмичный. Неврологически: в сознании, ориентирована, адекватна. Черепные нервы: птоз II степени слева, легкий (21 мм) экзофтальм, движения левого глазного яблока ограничены во все стороны. Зрачки S>D, реакция зрачков на свет сохранена. Умеренная болезненность при пальпации в точке выхода I ветви тройничного нерва слева и гипестезия в этом дерматоме. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус не изменен. Коленные, ахилловы рефлексы равномерно ослаблены, чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в пробе Ромберга устойчива. Общеклинический анализ крови: СОЭ – 22–28 мм/ч. Биохимический анализ крови: лактатдегидрогеназа – 2855 МЕ (норма до 400 МЕ), С-реактивный белок – 4+, остальные показатели в норме. Окулист: на глазном дне диски зрительных нервов гиперемированы, отечные, контуры раз-

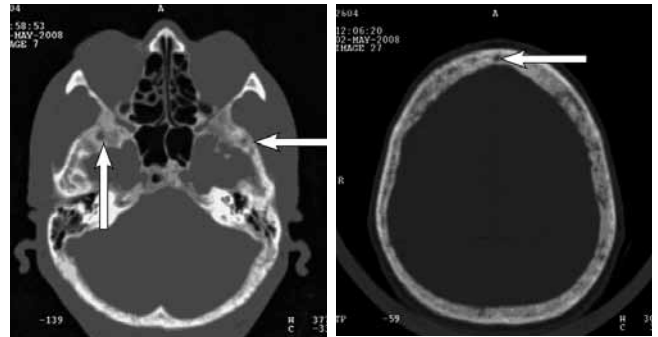


рис. 3: Спиральная КТ головного мозга пациентки Б., 53 года, с диагнозом: рак правой молочной железы (состояние после комбинированного лечения) с множественными метастазами в кости свода и основания черепа.

А, Б: во всех костях свода и основания черепа, больше слева, выявляются множественные мелкие очаги деструкции (стрелки).

мыты, перипапиллярно кровоизлияния, более обширные на левом глазу, артерии сужены, вены расширены и извиты. Спиральная КТ: во всех костях свода и основания черепа, больше слева, выявляются множественные мелкие очаги деструкции (рис. 3). Осмотрена в НИИ онкологии; в связи с распространенностью патологического процесса рекомендована симптоматическая терапия.

Таким образом, у пациентки через 2 года после комбинированного лечения рака правой молочной железы наблюдалось прогрессирование процесса в виде множественных метастазов в кости свода и основания черепа, которые клинически проявились синдромом верхней глазной щели слева (тотальная офтальмоплегия, экзофтальм, хемоз) и ликвородинамическими нарушениями при интактности вещества головного мозга. В литературе аналогичные наблюдения описаны у пациентов с раком легких, карциномой тимуса и меланомой. Все исследователи подчеркивают у этих пациентов более быстрый прогресс клинических симптомов и худший прогноз [1, 4, 8, 13]. Выбор терапии метастазов в область передней и средней черепно-мозговых ямок может быть сделан не только в пользу симптоматических методов. Предложен также мультимодальный подход в виде комбинации химиотерапии и лучевой терапии первичной опухоли, которая сочетается с микрохирургической резекцией и последующей стереотаксической радиотерапией метастазов [12, 13].

Пациент В., 57 лет, находился на лечении в неврологическом отделении дважды. Заболел остро без видимой причины, когда появились боли в лобной области слева и двоение. Спустя несколько дней при первой госпитализации отмечался птоз слева I степени, сходящееся косоглазие, ограничение отведения левого глазного яблока кнаружи, умеренная болезненность при пальпации в точке выхода I ветви тройничного нерва слева. МРТ головного мозга и МР-ангиография не выявили патологии. Диагностирован идиопатический синдром верхней глазной щели слева, назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы по альтернирующей схеме без эффекта. Спустя месяц после выписки состояние ухудшилось: увеличились боли в лобной области, усугубились глазодвигательные нарушения, присоединились чувство «выпирающего» левого глазного яблока, сыпь на туловище и периодическое повышение температуры тела до 38°C. При повторной госпитализации состояние пациента было удовлетворительным, сознание ясное.

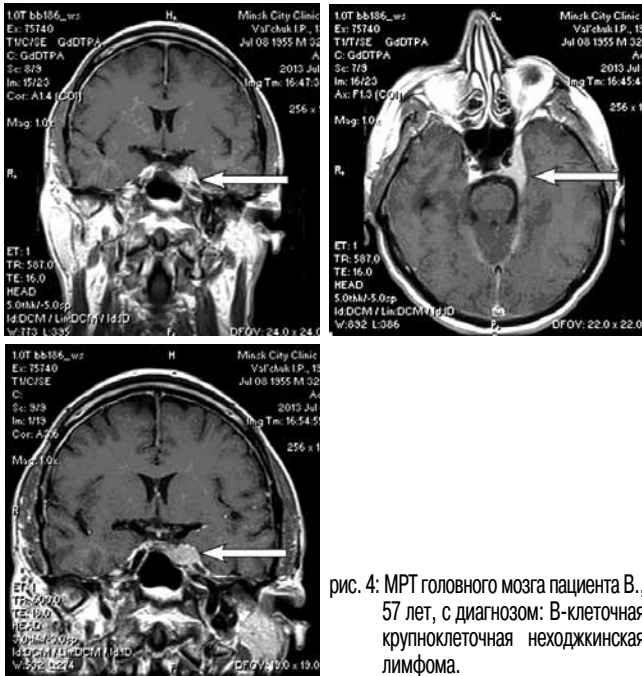


рис. 4: МРТ головного мозга пациента В., 57 лет, с диагнозом: В-клеточная крупноклеточная неходжкинская лимфома.

А–В: в проекции тела и крыла основной кости слева определяется изоинтенсивное на T_{2W} объемное образование 37x20x15 мм с распространением в медиальные отделы средней черепной ямки, накапливающее контраст (стрелки); сифон левой внутренней сонной артерии вплетен в стromу опухоли.

На коже туловища мелкая распространенная сыпь. Увеличены и слегка болезненны шейные и надключичные лимфатические узлы. Печень при пальпации выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Неврологически: птоз слева IV степени, сходящееся косоглазие, не отводит левое глазное яблоко кнаружи, в остальных направлениях движения не ограничены. Экзофтальм слева 22 мм. Зрачки D=S. Умеренная боль при пальпации в точке выхода I-й ветви тройничного нерва слева и гипестезия в этом дерматоме. Общий анализ крови: СОЭ – 35 мм/ч. Иммунологическое исследование крови методом проточной цитофлуориметрии выявило сочетание моноклональных антител CD_{45} и CD_{138} – 1,3% плазматических клеток без признаков клонональности и альфа1-фетопротейн. При УЗИ и КТ органов грудной клетки и брюшной полости увеличены селезенка, лимфоузлы средостения, корней легких, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы. МРТ головного мозга: в проекции тела и крыла основной кости слева определяется изоинтенсивное на T_{2W} объемное образование 37x20x15 мм с распространением в медиальные отделы средней черепной ямки, накапливающее контраст. Сифон левой внутренней сонной артерии вплетен в стromу опухоли (рис. 4). Осмотрен гематологом, онкологом. Выполнена биопсия опухоли и надключичного лимфатического узла. В обоих случаях гистологическая картина соответствовала В-клеточной крупноклеточной неходжжинской лимфоме (рис. 5). Переведен в НИИ онкологии, где проведено 3 курса химиотерапии: циклофосфан, мабтера, доксорубицин, винкристин, преднизолон. Известен катамнез в течение 8 мес: состояние пациента улучшилось, наблюдается полный регресс птоза, исчезновение болей во лбу, сохраняется легкое ограничение подвижности левого глазного яблока кнаружи.

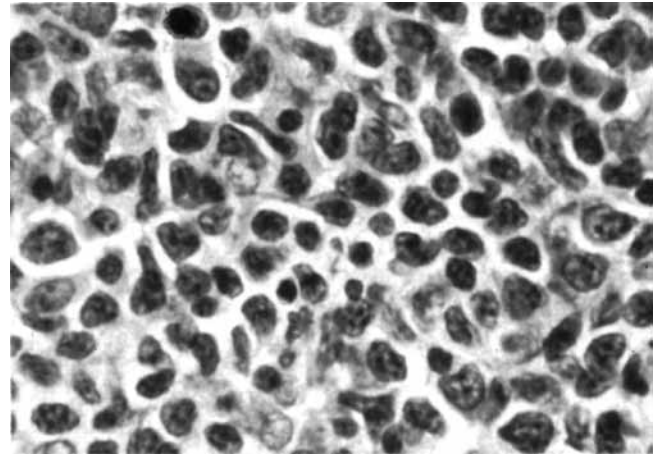


рис. 5: Гистология объемного образования головного мозга у пациента В. Все поле зрения заполнено большими неопластическими В-лимфоцитами.

В описанном наблюдении у пациента остро развилась изолированная клиническая картина поражения черепных нервов III, VI, VI, что соответствовало СТХ, и при этом не было выявлено изменений при МРТ головного мозга. Попытка проведения курса преднизолона оказалась неэффективной, что нетипично для СТХ. Спустя месяц, присоединилась гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия; на этом фоне усугубились симптомы поражения верхней глазничной щели, присоединился экзофтальм. Тогда же впервые при МРТ головного мозга выявлена опухоль, предположительно менингиома крыла основной кости. Однако проведенное гистологическое исследование позволило подтвердить общую природу различных клинических проявлений заболевания, выставить диагноз диффузной В-клеточной крупноклеточной неходжжинской лимфомы, назначить патогенетическую терапию, добиться сначала стабилизации процесса, а затем его регресса. Похожее клиническое наблюдение пациента 48 лет с симптомами симулирующими СТХ, причиной которой явилась экстрамедуллярная плазмоцитома, описано К. Shengwen и соавт. [11]. В представленном ими случае также достигнуто значительное улучшение состояния пациента после курса химиотерапии (винкристин, адриамицин, дексаметазон) с последующей аутологической трансплантацией стволовых клеток.

Таким образом, первичные или вторичные (метастатические) опухоли в области головы, могут проявляться симптомокомплексом, который напоминает таковой при СТХ. Наш клинический опыт и литературные данные указывают на то, что в случаях развития частичного или полного синдрома верхней глазничной щели пациенты в обязательном порядке должны подвергаться тщательному комплексному клинико-нейровизуализационному обследованию на предмет исключения онкологического характера процесса. При подтверждении такового в каждом индивидуальном случае решается вопрос о выборе адекватного метода оперативного либо консервативного (в т.ч. симптоматического) метода лечения.

Список литературы

1. Гринберг М.С. Нейрохирургия. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
2. Ненашев Е.А., Кадашева А.Б. Опухоли ветвей тройничного нерва с экстракраниальным распространением. *Вопр. нейрохирургии.* 2013; 6: 65–70.
3. Пономарев В.В. Синдром Толоза–Ханта: неврологический хамелеон. *Междун. неврол. журн.* 2007; 6: 78–83.
4. Степанян М.А., Черкаев В.А., Кадашева А.Б. Синдромы поражения основания черепа при метастазах. *Вест. неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2013; 8: 64–76.
5. Черкаев В.А., Кушель Ю.В., Шкарубо А.Н. и др. Саркома Юинга основания черепа – первичные и метастатические опухоли: описание случаев, сравнительный анализ. *Вопр. нейрохирургии.* 2013; 1: 30–36.
6. Beraldin B.S., Felippu A., Martinelli F., Patricio H.C. Tolosa-Hunt syndrome mimicking cavernous sinus tumor. *Bras. J. Otorhinolaryngol.* 2013; 2: 256.
7. Colnaghi S., Versino M., Marchioni E. et al. A prospective multicentre study to evaluate the consistency of the IHS diagnostic criteria, the usefulness of brain MRI for the diagnosis, follow-up and treatment management, and the outcome after high dosage 6-methylprednisolone therapy in subjects with Tolosa-Hunt syndrome. *J. Headache Pain.* 2010; 11: 285.
8. Harnett A.N., Kemp E.G., Fraser G. Metastatic Breast Cancer Presenting as Tolosa–Hunt Syndrome. *Clinical Oncology.* 1999; 11: 407–409.
9. McKinney A.M., Short J., Lucato L. et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Orbit with Associated Enhancement of Meninges and Multiple Cranial Nerves. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 2217–2220.
10. Meningiomas (eds. Pami M., Black P., Fahebusch P.). Elsevier, 2010.
11. Shengwen K, Huang S.-Y., Liu C.-Y. Extramedullary plasmocytoma masquerading as Tolosa–Hunt Syndrome. *BMJ case Rep.* Published online. 2009; Doi: 10.1136/bcr.2008.0804.
12. Surgery of cerebello-pontine lesions. (eds. Samii M., Gerganob V.) Springer, 2013.
13. Tsutsumi S., Abe Y., Yasumoto Y. et al. Metastatic skull base tumor from thymic carcinoma mimicking Tolosa–Hunt syndrome. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2010; 50: 499–502.

Head tumors simulating the Tolosa-Hunt syndrome

V.V. Ponomarev, A.E. Baranowskiy, Yu.V. Sytyi, S.V. Zaretskiy

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 5th Clinical Hospital (Minsk, Republic of Belarus)

Keywords: Tolosa-Hunt syndrome, primary and metastatic tumors of the head, meningioma, neurinoma, lymphoma.

The article presents the results of a clinical neuroimaging study of 15 patients with rare tumors of the head that were manifested by symptoms simulating the Tolosa-Hunt syndrome (THS). These were primary tumors in 66.6% of the cases and metastases of breast, bronchus, prostate and melanoma cancers in 33.4% of the cases. The typical localization of these tumors, typical neurological symptoms, and their features that distinguish these cases from THS were established. In 20% of the cases, the primary tumor site in the head in this pathology was found not to

be associated with damage to the nervous system structures. The growth features in primary and metastatic tumors were specified. Of 5 histologically proven cases, meningioma was detected in 3 patients, neuroma in 1 patient, and non-Hodgkin's lymphoma in 1 patient. We discuss indications for surgical treatment, use of a Gamma Knife, polychemotherapy, or symptomatic therapy. Three clinical cases of primary and metastatic tumors of the head that simulated THS are described.

Контактный адрес: Пономарев Владимир Владимирович – докт. мед. наук, проф. БелМАПО. 220028 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Филатова, д. 9. Тел./факс: +375172958990; e-mail: ponomarev@open.by;

Барановский А.Е. – зав. нейрохирургич. отд. 5-й гор. клинической больницы г. Минска;

Сытый Ю.В. – врач отд. КТ и МРТ 5-й гор. клинической больницы г. Минска;

Зарецкий С.В. – зам. главного врача по хирургии 5-й гор. клинической больницы г. Минска.

Пункционный эндоскопический метод лечения острого компрессионного корешкового болевого синдрома

А.В. Вершинин, А.О. Гуца, С.О. Арестов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Перкутанная эндоскопическая поясничная дискэктомия (PELD, от англ.: percutaneous endoscopic lumbar discectomy) – современная эндоскопическая технология, позволяющая удалять грыжи межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, эффективно лечить компрессионный корешковый болевой синдром, минимизировать хирургическую травму, максимально сократить срок госпитализации, временной нетрудоспособности и реабилитации пациента. В статье проведен анализ результатов хирургического лечения 20 пациентов с острым компрессионным корешковым болевым синдромом с применением технологии PELD, показаны очевидные преимущества данного вида оперативного вмешательства, представлен характерный клинический пример результатов лечения.

Ключевые слова: перкутанная эндоскопическая поясничная дискэктомия, корешковый синдром, лечение.

В настоящее время одной из самых распространенных причин обращения к врачу является боль в спине. Данную боль в различной степени испытывали 80–100% населения Земли. В течение года боли в спине отмечаются примерно у 20% лиц в популяции и у 50% лиц трудоспособного возраста [1, 4, 5, 7, 9, 12]. В 82–95% случаев боль в спине является вертеброгенной [6, 8], и этот вид боли представляет собой актуальную проблему современной медицины. Боль в спине существенно ограничивает активность пациентов, ухудшает качество жизни, а в отдельных случаях изменяет психоэмоциональный статус. В 50% случаев у пациентов с длительно не купируемой болью вертеброгенного характера имеются признаки хронического психоэмоционального напряжения, что существенно усугубляет проблему [2, 5].

Растущий темп жизни трудоспособного населения, отсутствие регулярных занятий лечебной физкультурой, неправильное питание и избыточная масса тела, дисфункция мышечного корсета, возрастные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника – все это приводит к увеличению количества пациентов с грыжами межпозвонковых дисков. Всемирно принятым «золотым стандартом» хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков является микродискэктомия. Основные преимущества эндоскопического метода по отношению к традиционным можно сформулировать следующим образом: минимальная травматизация, уменьшение частоты и тяжести осложнений, сокращение времени пребывания пациента в стационаре, в результате – снижение стоимости лечения, косметический эффект [3]. Эти преимущества привели к стремительному развитию новых минимально инвазивных эндоскопических технологий лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Одной из таких технологий является *перкутанная поясничная дискэктомия*, выполняемая заднебоковым трансфораминальным доступом.

Впервые заднебоковой пункционный доступ выполнили независимо друг от друга Р. Kambin в США и S. Hijikata в Японии [10, 11, 14, 15]. В их работах производилась пункционная нуклеотомия без эндоскопической визуализации под рентген-контролем. Р. Kambin и Н. Gellman в 1983 г. описали анатомические особенности строения поясничного отдела и доказали безопасность доступа к межпозвонковому диску через так называемый треугольник безопасности, который в последующем был назван «треугольником Камбина» [16]. В 1986 г. А. Schreiber комбинировал данную методику с эндоскопической визуализацией. Им был описан бипортальный метод, при котором один рабочий порт использовался для удаления фрагментов диска, а эндоскопическая визуализация осуществлялась через порт, установленный с противоположной стороны. Таким образом, в операции участвовали два хирурга одновременно, и с целью создания рабочего пространства для установки эндоскопа требовалось удалить часть межпозвонкового диска вслепую [18]. В 1988 г. Р. Kambin опубликовал опыт применения эндоскопической визуализации удаления пульпозного ядра [13]. В 1997 г. А. Yeung разработал набор инструментов для пункционной эндоскопической поясничной дискэктомии, получивший название YESS (*Yeung endoscopic spine system*) [17, 19]. В 2000 г. Т. Hoogland разработал систему, получившую название THESSYS (*transforaminal endoscopic surgical system*). Позже Т. Lübbers была разработана система SpineTIP (*Transforaminal, Interlaminar, Posterolateral*), позволяющая комбинировать трансфораминальный, интра-ламнарный и постеролатеральный пункционные доступы для достижения лучшего результата операции. Данная методика внедрена в работу нашего отделения. Ее основное преимущество заключается в том, что не производятся резекция костных структур, внедрение в позвоночный канал и смещение нервного корешка, а следовательно, в последующем не образуется выраженный рубцовый процесс.

Целью исследования явилось изучение возможностей, безопасности и эффективности метода перкутанной эндоскопической поясничной дискэктомии (PELD) – принципиально нового, минимально инвазивного подхода к хирургическому лечению грыж межпозвоночных дисков, сопровождающихся острым компрессионным корешковым болевым синдромом.

Пациенты и методы

В исследование включены 20 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение с использованием технологии PELD. Среди них пациенты с центральными, парамедианными, фораменальными и экстрафораменальными грыжами дисков поясничного отдела позвоночника. При выполнении данных операций производится заднебоковой доступ через фораменарное отверстие, минуя позвоночный канал и не производя рассеечение окружающих тканей, а разрез кожных покровов составляет 7–9 мм. PELD – достаточно сложный технически вид операции, поэтому перед каждым вмешательством производится планирование и разметка с использованием рентгенограмм и МРТ-снимков. Производится расчет точки доступа, определение зоны безопасности (треугольник Камбина) и угол атаки. При помощи геометрических расчетов определяется расстояние от поверхности кожи до центра межпозвоночного диска, которое откладывается перпендикулярно средней линии. Гипотенуза образованного треугольника проходит через безопасную зону, а ее длина соответствует расстоянию до центра межпозвоночного диска (рис. 1А). Увеличивая расстояние от средней линии, мы уменьшаем угол атаки с 45° до 30°, тем самым обеспечивая попадание рабочего порта во время операции в зону интереса, соответствующую месту расположения грыжи. Такое расположение позволяет визуализировать эпидуральное пространство и проходящий нервный корешок (рис. 1Б).

Доступ выполняется под интраоперационным рентгенологическим контролем. От точности установки рабочего порта непосредственно зависит клинический исход, т.к. при некорректном выполнении данного этапа операции есть риск повреждения выходящего и проходящего нервных корешков, внедрения в позвоночный канал с повреждением дурального мешка и последующей ликвореей, невозможностью удаления фрагментов грыжевого выпячивания (рис. 2).

Далее производится установка эндоскопа и удаление содержимого межпозвоночного диска до достижения полной декомпрессии нервного корешка и эпидурального пространства (рис. 3).

При выполнении данной методики используется принцип дилатации без механического рассечения окружающих тканей, что значительно уменьшает время госпитализации и период ранней реабилитации.

Приводим характерный **клинический пример**.

Пациентка К., 26 лет, поступила с жалобами на интенсивные боли в поясничной области с иррадиацией в нижние конечности, онемение IV–V пальцев стоп. В неврологическом статусе: выраженный радикулярный болевой синдром по корешкам L5 с двух сторон. Симптом натяжения положительный на 60° справа и 45° слева. Снижение

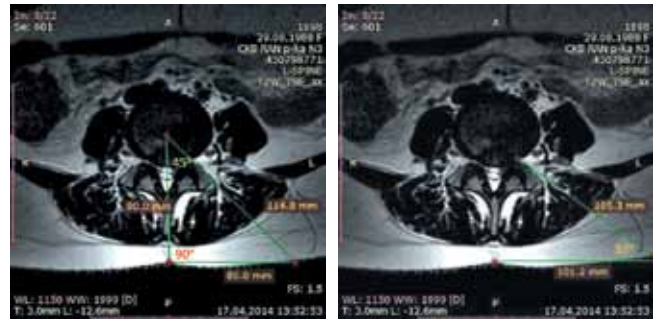


рис. 1: Планирование схемы операции.
А – определение расстояния до центра межпозвоночного диска и зоны безопасности;
Б – определение правильной точки доступа и адекватного угла атаки.

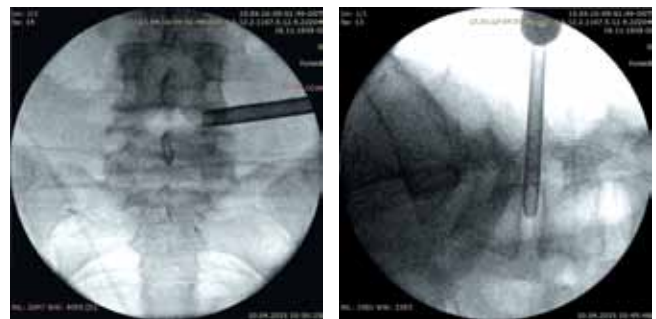


рис. 2: Интраоперационные рентгенограммы установки рабочего порта.
А – фронтальная проекция;
Б – латеральная проекция.

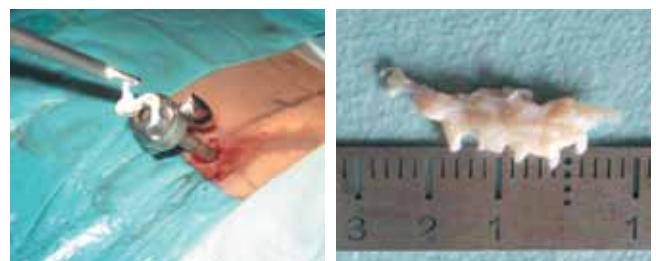


рис. 3: Вид операции.
А – этап удаления грыжи межпозвоночного диска;
Б – удаленный фрагмент.

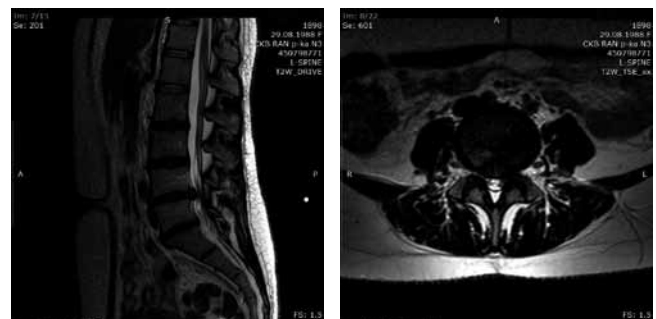


рис. 4: Грыжа межпозвоночного диска L4–L5, центрально-парамедианное расположение.

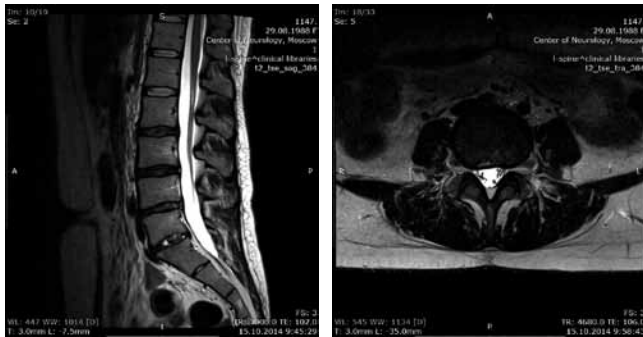


рис. 5: МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника через 6 мес с момента операции.

сухожильных рефлексов и поверхностной чувствительности с двух сторон по дерматомам L5. Пациентке выполнено МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника, на котором выявлена большая центральная сублигаментарная грыжа межпозвонкового диска на уровне L4–L5 с двухсторонней компрессией проходящих нервных корешков и дурального мешка (рис. 4).

Пациентке выполнена операция PELD. В послеоперационном периоде отмечены полный регресс корешкового болевого синдрома, уменьшение онемения по соответствующим дерматомам и отсутствие двигательных и тазовых нарушений. Пациентка активизирована в первые сутки после операции и на вторые сутки выписана в удовлетворительном состоянии с соответствующими рекомендациями. При контрольном осмотре через 6 мес активных жалоб пациентка не предъявляла, отмечала регресс онемения в ногах. В этот визит выполнена контрольная МРТ пояснично-крестцового отдела, на которой визуализируется тотальное удаление грыжи межпозвонкового диска, полная декомпрессия позвоночного канала и нервных корешков с двух сторон на уровне L4–L5, отсутствие признаков дестабилизации сегмента (рис. 5).

Общие результаты и обсуждение

Во всех 20 случаях оперированных нами с использованием технологии PELD был достигнут хороший клинический результат в виде регресса корешкового болевого синдрома в первые сутки после операции и отсутствие рецидива болевого синдрома в течении 12 мес. В одном случае было отмечено усиление корешкового болевого синдрома, которое было купировано консервативно в течение суток. В предоперационном и послеоперационном периодах проводи-

лась оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка качества жизни по шкале Oswestry Disability Index (ODI), а также оценка исхода лечения по шкале MacNab (см. табл.).

Шкала оценки	До операции	После операции
Oswestry Disability Index (ODI)	32	8
ВАШ	6,2	1,9
MacNab	–	15 – отлично; 4 – хорошо; 1 – удовлетворительно

В ходе исследования был разработан клинический подход, сформирован алгоритм выбора вида операции и рекомендации ведения послеоперационного периода. Активизация пациентов производилась в первые сутки от момента операции. Тем самым срок госпитализации сократился до 1–2 сут.

Таким образом, перкутанная эндоскопическая поясничная дискэктомия имеет ряд преимуществ:

- минимальная травматичность;
- минимизация рубцово-спаечного процесса в зоне операции;
- меньшие сроки госпитализации;
- более ранняя послеоперационная активизация пациента;
- минимизация ограничений в раннем послеоперационном периоде.

Можно сделать вывод, что перкутанная эндоскопическая дискэктомия – это принципиально новая и чрезвычайно перспективная хирургическая техника лечения компрессионного корешкового болевого синдрома. При правильном алгоритме подбора больных и четкой технике выполнения данный метод дает хороший клинический результат и минимизирует ранние и отсроченные осложнения, такие как нестабильность сегмента позвоночника, рецидивы и повышенный рубцово-спаечный процесс в зоне операции. Минимизировав операционную травму благодаря применению современных эндоскопических технологий, выполняя пункционные вмешательства, удастся добиться полного регресса болевого синдрома, улучшения качества жизни пациентов, избежать осложнений, возможных при выполнении открытых операции, уменьшить время нахождения в стационаре, значительно сократить время восстановления и временной нетрудоспособности. Данный метод возможно выполнять в условиях местной анестезии и перевести данные операции в сегмент «хирургия одного дня».

Список литературы

1. Алексеев В.В. Неврологические аспекты лечения острых скелетно-мышечных болевых синдромов. Русск. мед. журн. 2004; 5: 266–269.
2. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
3. Гуцай А.О., Арестов С.О., Семенов М.С., Ленсверидзе Л.Т. Эндоскопическое удаление внутричерепных кровоизлияний и фенестрация симптоматических арахноидальных кист головного мозга. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2015; 1: 25–31.

4. Дамулин И.В. Боли в спине: диагностические и терапевтические аспекты. М.: РКИ Соверо-пресс, 2008.
5. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Федин А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика). Атмосфера. Нервные болезни 2002; 2: 2–8.
7. Braddom R.L. Perils and pointers in the evaluation and management of back pain. Sem. Neurol. 1998; 18: 197–210.

8. Gerwin R., Dommerholt J., Shah J. Expansion of Simons, integrated trigger point hypothesis. *J. Musculoskeletal Pain*. 2004; 12: 23–25.
9. Hall H. Back Pain. In: *Neurological Therapeutics. Principles and Practice* (Editor-in-chief J.H. Noseworthy). 2nd ed. Vol. I. Oxon: Informa Healthcare, 2006: 240–256.
10. Hijikata S. Percutaneous nucleotomy – a new concept technique and 12 years' experience. *Clin. Orthop*. 1989; 289: 9–23.
11. Hijikata S., Yamagishi N., Nikajama T. Percutaneous discectomy a new treatment method for lumbar disk herniation. *Toden. Hosp*. 1975; 5: 5–13.
12. Jayson M.I. General aspects of back pain: An overview. In: *Back pain, painful syndromes and muscle spasms* (ed. by M.I. Jayson et al.). Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1990: 11–15.
13. Kambin P. Percutaneous lumbar discectomy. *Current practice. Surg. Rounds Orthop*. 1988; 2: 31–35.
14. Kambin P. *Arthroscopic microdiscectomy. Minimal intervention in spinal surgery*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1991.
15. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy* 1992; 8: 287–295.
16. Kambin P., Gellman H. Percutaneous lateral discectomy of the lumbar spine: A preliminary report. *Clin. Orthop*. 1983; 174: 127–132.
17. Mathews H.H. Transforaminal endoscopic microdiscectomy. *Neurosurg. Clin. North. Am.* 1996; 7: 59–63.
18. Schreiber A., Suezawa Y. Transdiscoscopic percutaneous nucleotomy in disc herniation. *Orthop. Rev.* 1986; 15: 75–79.
19. Yeung A.T., Tsou P.M. Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine* 2002; 27: 722–731.

Puncture endoscopic technique of treatment for acute compressive radicular pain syndrome

A.V. Vershinin, A.O. Gushcha, S.O. Arestov

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: percutaneous endoscopic lumbar discectomy, radicular syndrome, treatment.

Percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) is a modern endoscopic technology that enables removal of herniated discs of the lumbar spine, effective treatment of compressive radicular pain syndrome, minimization of a surgical trauma, and the shortest period of patient hospitalization, temporary disabili-

ty, and rehabilitation. The article analyzes the outcomes of surgical treatment of 20 patients with acute compressive radicular pain syndrome using the PELD technology, demonstrates the obvious advantages of this type of operative intervention, and presents a typical clinical example of treatment outcomes.

Контактный адрес: Вершинин Андрей Вячеславович – асп. IV нейрохирургического отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367 Москва, Волоколамское ш., 80. Тел.: +7(495) 490-16-52; e-mail: Dr.vershinin@gmail.com;

Гуша А.О. – зав. IV нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН;

Аrestов С.О. – ст. науч. сотр. IV нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН.

Клинико-морфологический анализ корковых дисгенезий, сопровождающихся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей

О.А. Милованова, Л.В. Калинина, А.П. Милованов, Л.П. Катасонова, И.Е. Тамбиев, С.Х. Биче-оол, Л.Н. Каск

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башияевой ДЗМ»;
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (Москва)

Проведены клинико-морфологические сопоставления в группе корковых дисгенезий, сопровождающихся развитием эпилептического синдрома, по данным 50 аутопсий. Диагноз микроцефалии был подтвержден у 40 умерших пациентов, полимикрогирия установлена в 6 случаях, голопрозэнцефалия – в 4 случаях. Анализ результатов пароксизмальных неврологических нарушений показал, что у умерших пациентов с корковыми дисгенезиями на первом году жизни доминировали синдром Веста (32%), миоклоническая эпилепсия младенчества (4%) и синдром Отахара (4%). Тяжесть течения эпилепсии определялась возрастом дебюта и структурой эпилептических приступов. Двигательные и когнитивные расстройства различной степени отмечались у всех пациентов с корковыми дисгенезиями. В 100% случаев были обнаружены сопутствующие аномалии развития внутренних органов. Микроцефалия сочеталась с другими врожденными аномалиями развития мозга в 62,5% наблюдений, полимикрогирия и голопрозэнцефалия – в 100%. Гистологическое исследование головного мозга умерших пациентов с микроцефалией, полимикрогирией и голопрозэнцефалией выявило ряд общих признаков – редукцию числа и плотности нейронов, нарушение корковой цитоархитектоники, наличие крупных дизморфичных нейронов. Полученные нами данные подтверждают принадлежность указанных форм патологии к группе корковых дисгенезий.

Ключевые слова: корковые дисгенезии, микроцефалия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия, нарушение корковой цитоархитектоники, аутопсия.

В последние годы на свет появляется около 1% детей с множественными врожденными пороками развития, что вносит значимый вклад в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности [6, 9, 10, 25]. Средний показатель частоты врожденных пороков ЦНС составляет около 2,16 на 1000 родившихся детей [3, 8], однако реальная частота, вероятно, еще выше, поскольку в неонатальном периоде фиксируются в основном лишь отчетливо выраженные церебральные аномалии, сочетающиеся с пороками развития лицевого черепа. Так, по данным последних популяционных исследований, частота только голопрозэнцефалии варьирует от 0,48 до 0,88 на 10 тыс. новорожденных [16].

Врожденные пороки развития головного мозга в целом и коры больших полушарий в частности возникают в результате первичных или вторичных нарушений нейробластной миграции [7, 26]. Известно, что несовершенная корковая слоистость (дисламинарность) определяет патологический тип развития извилин. Чаще субкортикальные гетеротопии, фокальные дисплазии коры связаны с антенатальными

факторами – генетическими (роль генетики в развитии патологии мозга общеизвестна) [1, 2, 20, 21, 28], сосудистыми, метаболическими либо инфекционными [5, 29].

Наиболее тяжелые дефекты нейробластной миграции связаны с патологическими изменениями, возникающими на этапе развития мозговых пузырей, например, голопрозэнцефалия, при которой не происходит разделения эмбрионального переднего мозга на два полушария конечного мозга [19]. К поздним дефектам нейробластной миграции относятся генерализованные нарушения слоистости коры и гирификации (пахигирия, лиссэнцефалия). Повреждения в III триместре беременности чаще приводят к локальным повреждениям строения коры головного мозга (фокальная корковая дисплазия). Конечно, подобная дифференциация дисплазий коры условна, поскольку на каждом этапе миграционного пути нейробластов выявляются различные нарушения корковой цитоархитектоники.

Считается, что при корковых дисгенезиях (КД) развитие эпилепсии связано с синаптической дезорганизацией коры, наличием сверхмигрировавших эктопических ней-

ронов в мягкой и паутинной мозговых оболочках либо с глионевральной гетеротопией в этих же участках головного мозга [30]. При этом конкретные особенности морфологического субстрата эпилептических приступов продолжают интенсивно изучаться. В ряде работ, посвященных морфологическому изучению хирургически удаленных эпилептогенных зон мозга, отмечается наличие крупных дизморфичных нейронов и так называемых баллонных клеток [15, 24, 27, 31]. Баллонные клетки относятся к смешанному нейронально-глиальному генезу и считаются aberrantными (отстающими в развитии) формами клеток в составе герминативного матрикса [18]. Следует отметить, что баллонные клетки также определяются в аномальной коре больших полушарий головного мозга при гемимегалэнцефалии и туберозном склерозе [14, 23].

S.V. Kothare и соавт. (1998) считают, что перивентрикулярная узловатая гетеротопия возникает в результате нарушения миграции недифференцированных нейробластов, созревающих в пределах герминативного матрикса и превращающихся в обособленные узелки без синаптических связей с другими слоями коры, которые, по-видимому, и являются «носителями» эпилепсии. По мнению F. Andermann (2000), эпилептогенные церебральные аномалии расположены «далеко» от гетеротопии серого вещества головного мозга, что не согласуется с результатами других исследований. Иммуногистохимические исследования участков гетеротопии выявляли сниженную экспрессию альфа-субъединицы Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназы II и ее активной фосфорилированной формы, а также снижение числа рецепторов N-метил-D-аспартата, что, по-видимому, приводило к патологическому возбуждению нервных клеток [13].

Таким образом, в настоящее время многие ключевые вопросы формирования клинической феноменологии и морфологической картины КД остаются дискуссионными, что и определило актуальность настоящего исследования.

Материал и методы исследования

Нами проведены клинко-морфологические сопоставления в группе КД, сопровождающихся развитием эпилептического синдрома, по данным 50 аутопсий. Случаи врожденных аномалий мозга наблюдались нами в Тушинской и Морозовской детских клинических больниц г. Москвы. Аутопсийный материал на исследование поступал из патологоанатомических отделений этих больниц. Сопоставлялись заключительный клинический и патологоанатомический диагнозы, макро- и микроописания головного мозга, в отдельных случаях выполнено фотографии пораженной церебральной коры.

Микропрепараты головного мозга, окрашенные гематоксилином и эозином, были исследованы в Центральной патолого-анатомической лаборатории ФГБНУ «НИИ морфологии человека» (директор — член-корр. РАН, проф. Л.В. Кактурский). Проводилось послойное изучение коры при различных типах корковых дисгенезий с помощью микроскопа «Leika-2500» с цифровой фотонасадкой.

Результаты

Структура КД, основанная на результатах гистологического исследования аутопсий, представлена на рис. 1.

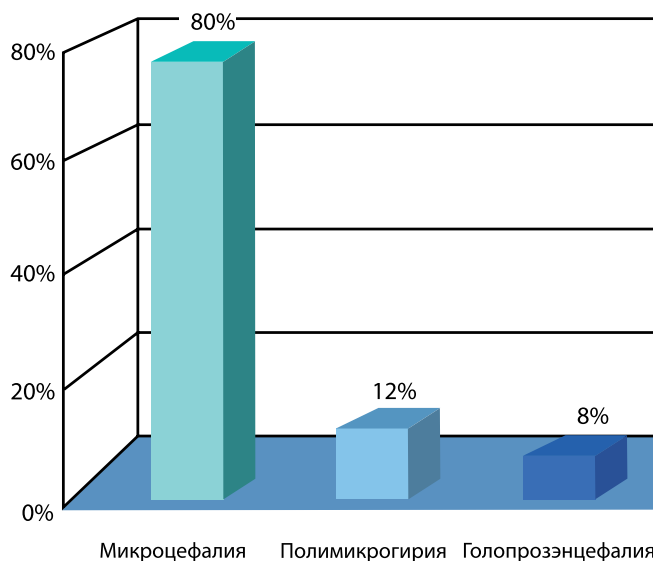


рис. 1: Структура корковых дисгенезий по результатам морфологического исследования (n=50).

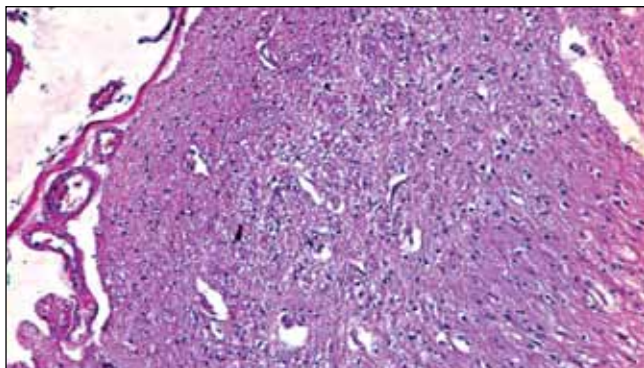
Микроцефалия

Микроцефалия у 40 умерших пациентов проявлялась, помимо дефицита массы головного мозга (стандартного признака данного вида церебральных аномалий), уменьшением числа пирамидных нейронов, наличием дизморфичных нейронов. Последний признак весьма характерен и указывает, что микроцефалия действительно может рассматриваться в качестве варианта КД.

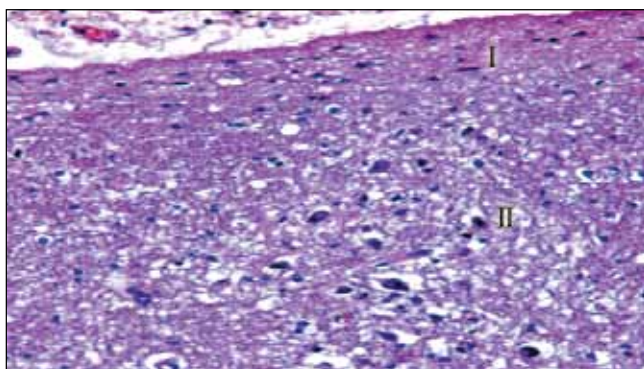
Микроцефалию характеризуют сложные механизмы возникновения, и она чаще является составляющей различных наследственных синдромов, имеющих хромосомную или генную природу. В нашем исследовании микроцефалия сочеталась с вентрикуломегалией (47%), атрофией и диффузным глиозом головного мозга (37%), микрогирией (30%), пахигирией (2%) и порэнцефалией (1%).

Приводим несколько характерных примеров, показывающих определенные особенности коры больших полушарий головного мозга у данной категории пациентов, выявленные нами при гистологическом исследовании микропрепаратов.

Пациентка М., 1 год 2 мес. При морфологическом исследовании отмечалось нарушение строения основных cito-архитектонических слоев. При выделении тонкого маргинального слоя в различных участках коры определялось хаотичное «вторжение» относительно дифференцированных пирамидных клеток Беца через наружный и внутренний зернистые слои, без формирования ими отдельных горизонтальных полос (рис. 2А). По своим размерам клетки Беца должны составлять основу V слоя коры в виде характерных крупных нейронов, расположенных между внутренним зернистым слоем и слоем полиморфных клеток вблизи эпендимы желудочка. Следовательно, речь идет об очаговой гетеротопии клеток Беца дизморфичного типа (рис. 2Б), лишенных тигроидной зернистости и отростков, что, вероятно, связано не только с их врожденной неполноценностью, но и с дополнительным ишемическим повреждением и выраженным перицеллюлярным отеком.



А



Б

рис. 2: Микроскопия коры головного мозга умершей больной М., 1 год 2 мес. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 27,2%).
А – отсутствие дифференциации слоев коры головного мозга на маргинальный, наружный зернистый, слой мелких пирамидных клеток и внутренний зернистый слой. Полнокровные сосудов мягкой мозговой оболочки. Перивентрикулярный и перичеселлюлярный отек вещества мозга;
Б – участок коры с очаговой гетеротопией клеток Беца, которые приближены к маргинальному слою (I) и расположены в зоне наружного зернистого слоя (II). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Таким образом, в данном наблюдении, помимо внутриутробного инфицирования и микроцефалии в сочетании с другими церебральными аномалиями, обнаружена дисконкомплектация слоев структуры коры и очаговая гетеротопия клеток Беца.

Пациентка С., 7 лет. Макроскопия головного мозга у данной умершей пациентки выявила отечные, полнокровные твердую и мягкую мозговые оболочки. Мозг разделен на два полушария, дефицит массы (–25,8%). Извилины в области височных долей – мелкие, неглубокие, местами уплощены, в других участках без изменений. Желудочки расширены, эпендима блестящая. Стволовые структуры без особенностей. Микроскопическое исследование коры больших полушарий головного мозга выявило нарушение citoархитектоники ее слоев при явном дефиците пирамидных клеток Беца в III и V слоях (рис. 3). Равномерное распределение олигодендроцитов с умеренным перичеселлюлярным отеком. В основном слое (V) при общем уменьшении числа пирамидных клеток Беца обнаружены отдельные группы крупных дизморфичных нейронов неправильной формы с небольшим ядром, эозинофильной цитоплазмой, лишенной тигроидных включений (гранулы Ниссля). В аномальных нейронах – отсутствие аксонов. Наличие дизморфичных нейронов в V слое коры исключает вариант гетеротопии (рис. 4).

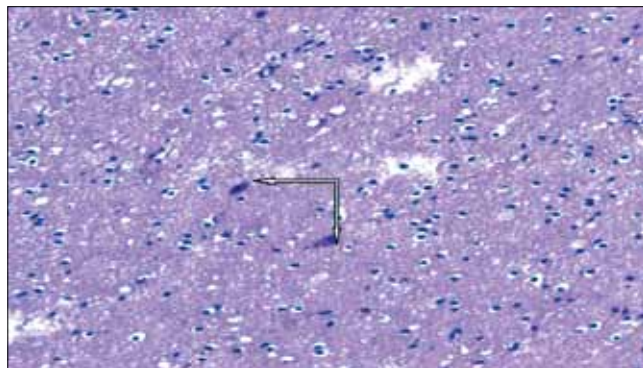


рис. 3: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки С., 7 лет. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 25,8%), очаговая микрогирия, единичные мелкие пирамидные клетки в III слое коры (стрелки), отек вокруг олигодендроцитов – мелких, рассеянных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

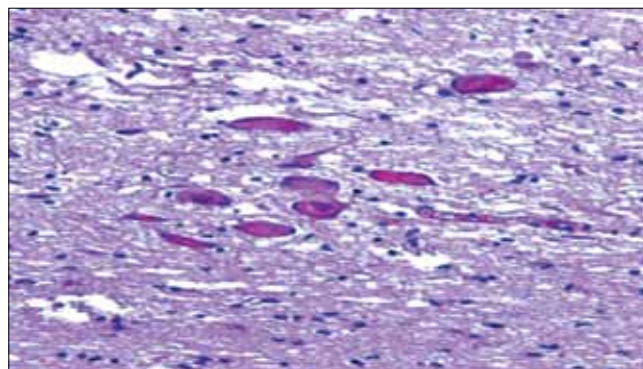


рис. 4: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки С., 7 лет. Микроцефалия (дефицит массы мозга – 25,8%), очаговая микрогирия. Группа дизморфичных нейронов, локализованных в V слое коры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Результаты нейросонографии, КТ и МРТ головного мозга подтвердили у больных с микроцефалией наличие церебральных аномалий развития. В частности, у представленной выше пациентки С., 7 лет, данные КТ головного мозга позволили верифицировать микроцефалию в сочетании с гипоплазией мозолистого тела и вентрикуломегалией.

В нашем исследовании у пациентов с микроцефалией был выявлен ряд сопутствующих аномалий развития внутренних органов: врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (57,5%), гипоплазия тимуса (42,5%), гипоплазия надпочечников (27,5%), гипоплазия почек (20%) и неполная лобуляция легких (20%).

Полимикрогирия

Диагноз «полимикрогирия» подтвержден морфологически по результатам шести аутопсий.

Гистологическая картина головного мозга пациентов с полимикрогирией представлена дезорганизацией слоев коры больших полушарий головного мозга, преимущественно в области неглубоких извилин (рис. 5) с едва заметным маргинальным слоем (I), без четкого перехода в наружный зернистый слой (II). Оба слоя пирамидных клеток слива-

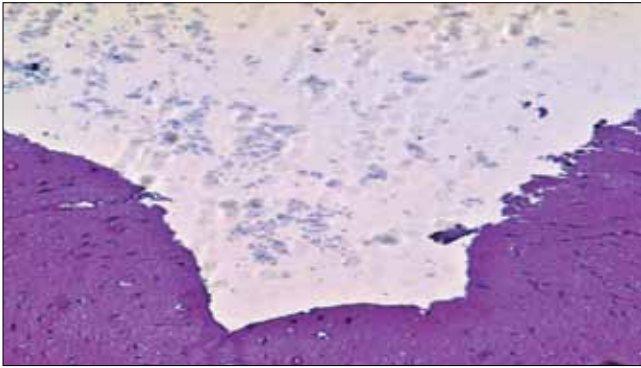


рис. 5: Микроскопия коры головного мозга умершей пациентки П., 7 мес. Полимикрогирия, неглубокая и широкая извилина без выделения маргинального и зернистого слоев. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.



рис. 6: Макропрепарат головного мозга умершей пациентки К., 6 мес. Полимикрогирия. Пахигирия. Микроцефалия.

ются в одну полосу с редкими дизморфичными нейронами; лишь часть из них сохраняет треугольную форму при наличии двух аксонов. Большинство нейронов округлой или овальной формы с вытянутыми гиперхромными ядрами и узкой полоской цитоплазмы без включений (гранулы Ниссля). При полимикрогирии, в отличие от микроцефалии, вес головного мозга в целом соответствовал возрастным нормативам.

В нашей серии наблюдений полимикрогирия сочеталась с вентрикуломегалией (83,3%), атрофией подкорковых ядер и полушарий мозжечка (33,3%), пахигирией (16%). Выявлены аномалии строения внутренних органов: гипоплазия тимуса (66,6%), врожденные пороки развития сердца и магистральных сосудов (50%), гипоплазия надпочечников (50%), гипоплазия почек (33,3%), неполная лобуляция легких (33,3%), гипоплазия селезенки (33,3%).

На рис. 6 представлен макропрепарат головного мозга умершей больной К., 6 мес, с множественными врожденными церебральными и соматическими пороками. В этом наблюдении прослеживается определенная причинно-следственная связь с гестационным инсулинозависимым сахарным диабетом у матери, который, по-видимому, способствовал аномальному формированию извилин и борозд обеих гемисфер умершей пациентки. Аномальное строение коры больших полушарий головного мозга было подтверждено постмортальным гистологическим исследованием. На секции была обнаружена диффузная пахигирия в лобно-височных отделах в сочетании с полимикрогирией в затылочных отделах головного мозга.

Голопрозэнцефалия

Диагноз «голопрозэнцефалия» подтвержден морфологически по результатам 4 аутопсий.

Морфологически нами были верифицированы два типа голопрозэнцефалии: алобарная форма ($n=2$) и семилобарная форма ($n=2$). Гистологическая картина у пациентов с голопрозэнцефалией во всех наблюдениях выявила дезорганизацию слоев коры больших полушарий головного мозга. При микроскопии коры больших полушарий головного мозга отмечалось истончение в обоих полушарий из-за больших размеров общего желудочка. При сохранении и четкой выявляемости маргинального слоя (I) под ним определялась малодифференцированная зона с равномерно рассеянными мелкими пирамидными клетками, представляющая собой «смешивание» наружного зернистого (II), пирамидного (III) и внутреннего зернистого (IV) слоев. В глубоких отделах коры обнаружен слой крупных пирамидных нейронов (V) и тонкая прослойка полиморфных клеток (VI), проникающих в эпендиму общего желудочка. Выражена дезорганизация слоев коры головного мозга над общим желудочком.

Приводим характерные клинико-морфологические наблюдения.

У пациентки Л., 2 мес., страдающей голопрозэнцефалией (семилобарная форма), при нейросонографии боковые и третий желудочки представляли собой общую анэхогенную полость неправильной формы около $90 \times 94 \times 75$ мм. IV желудочек размером 10×5 мм. Межполушарная щель определяется в передних отделах до уровня поясной извилины, поясные борозды — на небольшом участке в передних отделах, глубиной около 6 мм. Агенезия мозолистого тела. Отсутствует дифференцировка зрительных бугров. Хиазма достоверно не определяется. Область хиазмальной цистерны деформирована. Ствол мозга смещен вниз, мост мозга расположен непосредственно над большим затылочным отверстием. Мозжечок уплощен, сдавлен, без вклинения. Большая цистерна не определяется.



рис. 7: Макропрепарат головного мозга умершей пациентки Л., 2 мес, с голопрозэнцефалией (семилобарная форма).

Полушария большого мозга разделены неглубокой бороздой; при отделении одной доли выявлен общий большой желудочек без боковых ветвей.

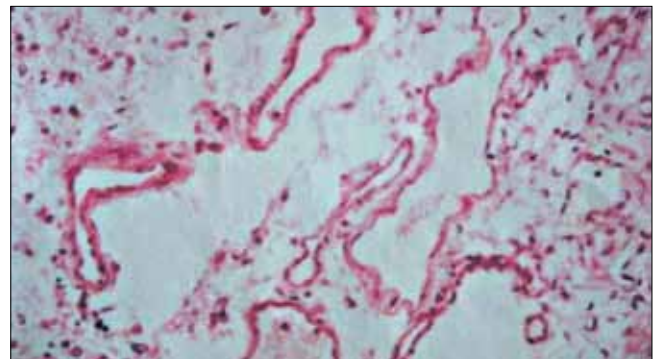


рис. 8: Микропрепарат головного мозга умершей пациентки Л., 2 мес, с голопрозэнцефалией, семилобарная форма. Рацемозная венозная ангиома в мягких оболочках мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

На КТ головного мозга визуализируются височные рога и часть задних рогов боковых желудочков мозга. Головной мозг разделен межполушарной щелью на две гемисферы.

При макроскопии головного мозга умершей больной Л., 2 мес, твердая мозговая оболочка была гладкой, блестящей, с резко полнокровными сосудами и усилением сосудистого рисунка. Головной мозг уменьшен в размерах, разделительная борозда между полушариями мелкая. Внутреннюю поверхность полушарий составляют небольшие группы извилин. При разделении гемисфер обнаружен общий желудочек (рис. 7) без боковых рогов с обнажением подкорковых структур. Эпендима желудочка гладкая, блестящая, с выраженным сосудистым рисунком. Вещество мозга слабо дифференцировано. При гистологическом исследовании головного мозга в мягких мозговых оболочках выявлены очаги ангиоматоза, представляющие группы тонкостенных кровеносных сосудов в рыхлой строме, что соответствует ангиодисплазии типа венозной рацемозной ангиомы (рис. 8).

В нашем исследовании голопроэнцефалия сочеталась с микроцефалией (50%) и вентрикуломегалией (25%). Выявлено значительное число сопутствующих врожденных пороков – аномалии лицевого скелета (100%), гипоплазия тимуса (75%), врожденные пороки сердца и магистральных сосудов (50%), гипоплазия надпочечников (50%), крипторхизм (50%), неполная лобуляция легких (25%), гипоплазия почек (25%), их сочетание.

Особенности неврологических нарушений при корковых дисгенезиях и сопутствующие аномалии развития внутренних органов

Анализ результатов пароксизмальных неврологических нарушений показал, что у умерших пациентов с КД на первом году жизни доминировал синдром Веста (32%), реже – миоклоническая эпилепсия младенчества (4%) и синдром Отахара (4%). Среди умерших пациентов старшего возраста были диагностированы различные формы симптоматической фокальной эпилепсии: лобно-височная – 24%, височная – 20%, лобная – 16%.

Тяжесть течения эпилепсии определялась возрастом дебюта и структурой эпилептических приступов. В 94% наблюдений манифестация эпилептических приступов в группе умерших детей с КД была на первом году жизни.

Двигательные и когнитивные расстройства различной степени отмечались у всех пациентов с КД.

В большинстве публикаций, касающихся клинической картины КД, описаны в основном внешние сопутствующие аномалии развития и только в единичных работах представлены врожденные пороки развития внутренних органов при анализе аутопсий. Для восполнения данного пробела нами проанализировано 50 аутопсий пациентов с КД. Голопроэнцефалия и полимикририя в 100%, а микроцефалия в 62,5% случаев сочетались с аномалиями развития внутренних органов, чаще других с пороками развития сердца и магистральных сосудов (32 случая из 50, 64%) (рис. 9).

К тяжелым формами сопутствующих аномалий развития внутренних органов относятся открытый артериальный проток, микрокардия, коарктация брюшной аорты и стеноз

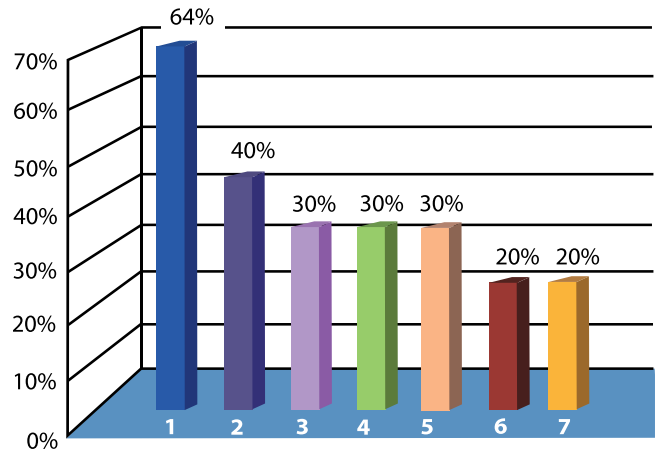


рис. 9: Структура сопутствующих аномалий развития внутренних органов: 1 – пороки развития сердца и магистральных сосудов; 2 – гипоплазия тимуса; 3 – поликистоз почек; 4 – гипоплазия надпочечников; 5 – аномалии кишечника; 6 – гипоплазия селезенки; 7 – неполная лобуляция легких.

устья аорты. По данным Г.И. Лазюка (1991), названные пороки развития сердца формируются на 4–8 нед беременности, что нарушает оптимальные условия дальнейшего развития мозга, в т.ч. нейробластную миграцию. Кроме того, подобные сочетания следует учитывать при прогнозе состояния ребенка, целесообразно провести дополнительные обследования и назначить соответствующую терапию.

На втором месте по частоте встречаемости сопутствующих аномалий внутренних органов была гипоплазия тимуса (20 случаев из 50, 40,0%), гипоплазия коры надпочечников (15 случаев из 50, 30,0%), гипоплазия селезенки (10 случаев из 50, 20,0%), которые, по-видимому, сформировались во второй половине беременности, а по тератогенному периоду совпадали с гирификацией и усложнением корковой цитоархитектоники.

На третьем месте оказались другие врожденные пороки развития внутренних органов (15 случаев из 50, 30%), среди которых преобладали гипоплазия и поликистоз почек, эмбриональная пупочная грыжа, пилоростеноз, незавершенный поворот кишечника, гипоплазия левой доли печени. Подобные дисплазии имеют различные терминационные периоды. Так, гипопластическая или кистозная дисплазия почек возникает до 37-го дня эмбриональной жизни, а пороки развития кишечника – на 3–5 мес беременности, совпадая по времени с началом нейробластной миграции.

На четвертом месте – неполная лобуляция легких (10 случаев из 50, 20,0%) в виде недоразвития отдельных долей или сегментов либо отсутствие третьей доли в правом легком, что снижает функциональные возможности дыхательной системы у детей с КД. По терминационному периоду нарушение лобуляции легких возникает на 8 нед гестации, что соответствует периоду нейробластной миграции.

Причины летальных исходов

Важными клинко-морфологическими аспектами проблемы КД у детей с эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией являются продолжительность жизни и распределение летальных исходов по возрасту.

Максимальный пик летальности был зафиксирован у 21 умершего ребенка (42,0%) на 1–2 годах жизни. В это число вошли все наблюдения голопрозэнцефалии, 3 из 5 наблюдений полимикрогирии и 14 наблюдений микроцефалии. Второй пик летальности – 13 наблюдений – отмечен при микроцефалии в промежутке 2,5–4,5 лет. В дальнейшем летальные исходы у пациентов с микроцефалией выявлены в 1–2 случаях с 5 по 9 годы жизни, и минимальный пик летальности отмечен в возрасте 13–14 лет. Установлено, что у 2 умерших пациентов микроцефалия сочеталась с полимикрогирией.

Можно заключить, что смертность пациентов с КД характеризуется тремя возрастными пиками: максимальный – первые 3 года жизни, средний – 6–7 лет и высокий – 12–14 лет.

Непосредственной причиной смерти являлись: бронхопневмония (64,0%), острые вирусные респираторные заболевания, сепсис и полиорганная недостаточность (по 10,0%), остальные причины – 6%. Как и предполагалось, наименьшая продолжительность жизни оказалась у пациентов с наиболее тяжелыми формами КД (голопрозэнцефалия) и максимальным сопутствующим соматическим «грузом», что подчеркивает необходимость их ранней диагностики и коррекции. Чаще всего в патолого-анатомических диагнозах доминирует пневмония как следствие недостаточности иммунных органов и незрелости легочной ткани, т.е. в итоге смерть наступает от острой легочно-сердечной недостаточности и гипоксии мозга. Это подтверждено при непосредственном морфологическом изучении головного мозга у умерших пациентов с КД.

Несмотря на трудности разграничения прижизненных и агональных изменений нейронов, мы склонны относить их вакуолярную дегенерацию, выявлявшуюся в исследованных случаях, к прижизненному состоянию. Дело в том, что в препаратах обнаруживались признаки хронической гипоксии, морфологическими маркерами которой служат нередко встречающиеся очаги кальцификации рядом с грануловакуолярной дегенерацией нейронов или в зоне погибших нейронов.

Таким образом, указанные церебральные изменения подтверждают наличие выраженной соматической патологии, сопровождающей обследованные случаи КД.

Обсуждение

В настоящем исследовании выраженный дефицит массы головного мозга обнаружен у всех пациентов с микроцефалией, тогда как для других форм КД дефицит массы мозга не столь характерен: при полимикрогирии и голопрозэнцефалии выявлена слабая тенденция к снижению массы мозга.

Рис. 10 наглядно иллюстрирует недостаточную информативность широко используемого в клинической практике измерения окружности головы для диагностики микроцефалии, особенно при наличии так называемой «внешней» гидроцефалии (скопление избыточного количества ликвора в субарахноидальном пространстве).

Соответствующие диспропорции объема мозга и диаметра черепной коробки отмечены при рентгеновском исследовании черепа, а также при проведении пренатальной ней-

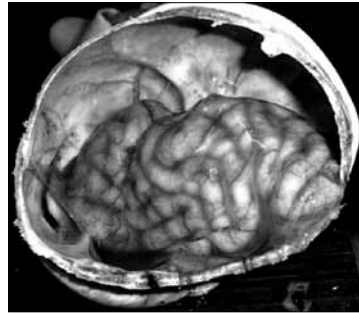


рис. 10: Макропрепарат головного мозга умершего мальчика А., в возрасте 1 года 7 мес. Сочетание микроцефалии и пахигирии, дефицит массы мозга – 71,7%.

росонографии. Так, в ранних публикациях U. Chitkara et al. (1987) результаты пренатальной нейросонографии у беременных женщин подтвердили слабую корреляцию между бипариетальным размером головы плода (ниже среднего размера) и наличием постнатальной микроцефалии.

Для дальнейшей оценки морфогенеза микроцефалии важно знать, с какими другими дисплазиями коры она сочетается. В этом случае наиболее объективными представляются данные аутопсии. Оказалось, что у 25 из 40 аутопсий (62,5%) выявлены сочетание микроцефалии с различными врожденными пороками развития головного мозга. Следовательно, микроцефалия не является изолированным пороком развития коры, и существенный вклад в суммарное снижение массы мозга вносят атрофические процессы в других его отделах. Доказательной представляется концепция о стимуляции апоптоза нейронов в условиях избытка клеток в процессе нормальной нейробластной миграции. Данная концепция объясняет наличие у детей изолированной микроцефалии (в нашем материале – 37,5%) с аутосомно-рецессивным типом наследования, т.е. дефектами тех генов, которые регулируют апоптоз или ингибируют экспрессию апоптотических генов [30]. При этом большинство наблюдений микроцефалии сопровождается нарушениями нейробластной миграции, что приводит к сопутствующим аномалиям развития мозга или микроцефалии в составе сочетанных врожденных пороков развития.

При анализе аутопсий пациентов с полимикрогирией и голопрозэнцефалией различные церебральные аномалии были выявлены в 100% случаев, включая внутреннюю гидроцефалию, гипоплазию продолговатого мозга и мозжечка и т.д.

Таким образом, КД сочетаются с врожденными пороками развития других отделов головного мозга, а диагностика так называемых изолированных форм основывается на доминирующих макроскопических признаках, что подтверждается при анализе аутопсийного материала.

При сочетанной церебральной патологии существуют трудности дифференциальной диагностики доминирующего порока развития головного мозга. Сложен анализ гистологического послойного строения коры умерших пациентов разного возраста, что объясняется рядом объективных обстоятельств. Во-первых, в младшем возрасте не всегда можно распознать все слои коры больших полушарий головного мозга, находившиеся на разных стадиях развития вплоть до 12–14 лет и значительно различающиеся по отделам коры. Во-вторых, аутопсии коры головного мозга взяты без учета стандартных полей и зон и на разных сроках после смерти детей, что приводит к разному

объему посмертных изменений головного мозга. Несмотря на перечисленные трудности, нам удалось выявить основные варианты нарушения цитоархитектоники коры больших полушарий головного мозга при разных формах ее дисплазии. Как было показано выше, при микроцефалии, полимикрогирии и голопрозэнцефалии преобладала дискоординация слоев коры больших полушарий, чаще всего в виде отсутствия их дифференциации, исчезновения одних и преобладания других компонентов. При этих изменениях прослеживается четкая связь макропатологии извилин и строения подлежащей коры, что обусловлено, вероятно, общими механизмами морфогенеза макро- и микроскопических эквивалентов дисплазии коры головного мозга. Общим структурным признаком всех морфологически верифицированных видов КД является разнообразная картина дезорганизации и ламинации слоев коры, что отмечали и другие авторы [12] в отношении пахигирии и полимикрогирии с выявлением четырехслойной коры. Наши данные подтверждают аномальное строение коры больших полушарий головного мозга даже в тех участках, которые были взяты на гистологическое исследование случайно.

К сожалению, даже современные прижизненные нейровизуализационные исследования в ряде случаев не всегда могут верифицировать распространенность структурного дефекта мозговой ткани. В нашем исследовании у 20 пациентов с КД (40%) имело место частичное расхождение заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов (не были распознаны сопутствующие церебральные аномалии развития головного мозга).

Таким образом, при летальных исходах у 50 пациентов с КД максимально информативным диагностическим методом было постмортальное морфологическое исследование головного мозга, выявляющее поражение на органном, тканевом и клеточном уровнях.

Гистологическое исследование головного мозга умерших пациентов с микроцефалией, полимикрогирией и голопрозэнцефалией, несмотря на очевидные различия данных вариантов церебральных аномалий, выявило ряд общих признаков – редукцию числа и плотности нейронов, нарушение корковой цитоархитектоники, наличие крупных дизморфичных нейронов. Полученные данные подтверждают принадлежность указанных форм патологии к группе КД [4].

Во всех случаях КД на аутопсиях были обнаружены сопутствующие аномалии развития внутренних органов. По срокам антенатального формирования (терминационный период и морфогенез) соматические дисплазии совпадали с дисгенезиями коры головного мозга.

Таким образом, впервые на большом аутопсийном материале нами представлен нозологический спектр врожденных пороков развития внутренних органов с их распределением по системам и частоте встречаемости. Многие из изученных соматических дисплазий вносят весомый вклад в общую и перспективную оценку здоровья детей, страдающих КД, что важно учитывать при обследовании и назначении дифференцированного лечения.

Список литературы

1. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 66–72.
2. Иллариошкин С.Н., Загоровская И.А., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–51.
3. Лазюк Г.И. Тератология человека. 2-е изд. М.: Медицина, 1991.
4. Милованов А.П., Милованова О.А. Макро- и микроскопическая систематика пороков развития головного мозга у детей. Архив патол. 2011; 5: 23–26.
5. Милованова О.А. Дисгенезии коры головного мозга у детей, ассоциированные с эпилептическим синдромом и симптоматической эпилепсией. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
6. Петрухин А.С. Детская неврология: Учебник. В 2-х т. М.: ГЭОАР-Медиа. 2009.
7. Скворцов И.А., Адашинская Г.А., Нефедова И.В. Модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития высших психических функций у детей: Учебно-метод. пособие. М., 2000.
8. Скворцов И.А. Неврология развития: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2008.
9. Темин П.А., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. и др. Инфантильные спазмы и синдром Веста. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсии у детей. М.: Можайск-Терра. 1997: 287–354.
10. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
11. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of architectonic, clinical, and seizure patterns. Adv. Neurol. 2000; 84: 479–496.
12. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005; 65: 1873–1887.
13. Battaglia G., Pagliardini S., Ferrario A. et al. Alpha Ca MK II and NMDA receptor subunit expression in epileptogenic cortex from human periventricular nodular heterotopias. Epilepsia 2002; 43 (Suppl. 5): 209–216.
14. Becker A.J., Urbach H., Scheffler B. et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. Ann. Neurol. 2002; 52: 29–37.
15. Bentivoglio M., Tassi L., Pech E. et al. Cortical development and focal cortical dysplasia Epileptic Disord. 2003; 5 (Suppl. 2): S27–34.
16. Bullen P.J., Rankin J.M., Robson S.C. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 184: 1256–1262.
17. Chitkara U., Rosenberg J., Chervenak F.A. et al. Prenatal sonographic assessment. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 156: 1069–1074.
18. Englund C., Folkerth R.D., Born D. et al. Aberrant neuronalglial differentiation in Taylor-type focal cortical dysplasia (type II A/B). Acta Neuropathol. 2005; 109: 519–533.

19. Golden J.A. Holoprosencephaly. A defect in brain patterning. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 991–999.
20. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. *Russian Journal of Genetics* 2002; 38; 12: 1447–1451.
21. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. *J. Neurol.* 1996; 243: 506–510.
22. Kothare S.V., Van Landingham K., Armon C. et al. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias; depth-electrode study. *Neurology* 1998; 51: 1723–1727.
23. Meagher-Villemure K., Gebhard S., Willemure J.-G. Balloon cells in different pathological entities. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001; 28: 369–375.
24. Morris E.B., Parisi J.E., Buchhalter J.R. Histopathologic findings of malformations of conical development in an epilepsy surgery cohort. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1163–1168.
25. Muller R.F., Jong I.D. Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone, 2001: 225–237.
26. Norman M., Mc Gillivray B.C., Kalousek D.K. et al. Neuronal migration disorders and cortical dysplasias. In: congenital malformations of the brain. In: Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects (eds. M.G. Norman, B.L. Mc Gillivray, D.K. Kalousek et al.). New York: Oxford University Press, 1995: 223–243.
27. Oh H.S., Lee M.C. et al. The absolute configuration of prunioside A from *Spiraea prunifolia* and biological activities of related compounds. *Phytochem.* 2004; 64: 1113–1118.
28. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the *parkin* gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 617–626
29. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J. Child. Neurol.* 2001; 16: 918–931.
30. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Section A. Neurodevelopment and Pathological Substrates of Epilepsy. In: Cerebral development and malformations (eds. J.H. Menkes., H.B. Sarnat, B.L. Maria). Child Neurology/Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2005: 1100–1120.
31. Tassi L., Garbelli R., Colombo N. et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to istopathology. *Epileptic Disord.* 2010; 12: 181–191.

Clinical and morphological analysis of cortical dysplasias accompanied by epileptic syndromes and symptomatic epilepsy in children

O.A. Milovanova, L.V. Kalinina, A.P. Milovanov, L.P. Katasonova, I.E. Tambiev, S.Kh. Biche-ool, L.N. Kask

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);
Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia); Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital (Moscow, Russia);
Morozov Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)*

Keywords: cortical dysplasias, microcephaly, polymicrogyria, holoprosencephaly, cortical cytoarchitecture abnormality, autopsy.

Clinical and morphological correlations in the group of cortical dysplasias accompanied by the development of an epileptic syndrome were performed based on 50 autopsies. The diagnosis of microcephaly was confirmed in 40 patients who died; polymicrogyria was detected in 6 cases; holoprosencephaly was detected in 4 cases. Analysis of the consequences of paroxysmal neurological disorders revealed that the West syndrome in the first year of life dominated in 32% of died patients with cortical dysplasias, myoclonic epilepsy of infancy in 4% of the cases, and the Ohtahara syndrome in 4% of the cases. The severity of epilepsy progression was determined by the onset age and the structure of epileptic seizures. Motor and cognitive disorders of

varying severity were noted in all patients with cortical dysplasias. Associated developmental anomalies of the internal organs were found in 100% of the cases. Microcephaly was combined with other congenital brain anomalies in 62.5% of the cases, while polymicrogyria and holoprosencephaly in 100% of the cases. A histological examination of the brain of dead patients with microcephaly, polymicrogyria, and holoprosencephaly revealed a number of common features, including a reduction in the number and density of neurons, abnormalities of the cortical cytoarchitecture, and the presence of large dysmorphic neurons. These findings confirm the fact that these forms of pathology belong to the group of cortical dysplasias.

Контактный адрес: Милованова Ольга Андреевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии детского возраста, вед. науч. сотр. организационно-аналитического отдела Управления организации и координации научной деятельности ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Тел.: +7 (499) 254-79-51; e-mail: milovanova_olga@yahoo.com;

Калинина Л.В. – проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатр. ф-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Милованов А.П. – зав. лаб. патологии репродуктивной системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека»;

Катасонова Л.П. – зав. патолого-анатомич. отд. ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Тамбиев И.Е. – врач-невролог психоневрологич. отд. ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Биче-оол С.Х. – врач-патологоанатом ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»;

Каск Л.Н. – зав. патолого-анатомич. отд. ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ».

Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме

А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Н.Г. Ямщикова, А.С. Олышанский, Р.М. Худоерков, Л.Г. Хаспеков, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Болезнь Паркинсона характеризуется дегенерацией nigrostriatalного дофаминергического пути, что и обуславливает развитие основных двигательных симптомов заболевания. В связи с симптоматическим характером доступной на сегодня противопаркинсонической терапии в качестве альтернативы рассматриваются подходы, связанные с трансплантацией в мозг функционально сохранных дофаминергических нейронов, получаемых из фибробластов через стадию индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). В настоящей работе на модели 6-ОНДА-индуцированного паркинсонизма у крыс нами были исследованы долговременные двигательные эффекты и дана морфохимическая оценка результатов трансплантации в стриатум животных дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК человека. Нейротрансплантация в основной группе животных (n=8) приводила к достоверному улучшению двигательных функций и редукции симптоматики паркинсонизма, тогда как аналогичная трансплантация фибробластов в стриатум животных в группе сравнения (n=4) не влияла на симптоматику паркинсонизма. Иммуноморфологический анализ показал, что дифференцированные человеческие нейроны после трансплантации в мозг крыс сохраняют свою локализацию в стриатуме и остаются жизнеспособными до четырех месяцев после операции; при этом наблюдается распространение их отростков вокруг области трансплантации. Проведенное исследование показывает принципиальную возможность коррекции нарушений моторики у экспериментальных животных с 6-ОНДА-моделью паркинсонизма за счет репопуляции дофаминергических нейронов, источником которых могут быть ИПСК, получаемые из соматических клеток (фибробластов).

Ключевые слова: паркинсонизм, 6-ОНДА, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, дофаминергические нейроны, нейротрансплантация, иммуноморфохимическое исследование.

Болезнь Паркинсона – распространенное нейродегенеративное заболевание, в развитии которого большая роль принадлежит генетическим факторам [1, 21]. Болезнь Паркинсона характеризуется прогрессирующей потерей дофаминергических нейронов среднего мозга в черной субстанции и, как следствие, значительным (свыше 80%) снижением уровня дофамина в стриатуме. Это приводит к развитию основных двигательных симптомов заболевания – брадикинезии, мышечной ригидности и тремора [22]. В связи с открытием дофаминергического дефицита в качестве ключевого патогенетического звена болезни Паркинсона наиболее эффективными подходами к лечению на протяжении многих лет являются заместительная терапия леводопой (биологическим предшественником дофамина) и назначение агонистов дофаминовых рецепторов; применяются также корректоры других звеньев центрального нейротрансмиттерного дисбаланса [4, 7]. Однако по мере прогрессирования болезни положительный эффект применяемых противопаркинсонических препаратов может становиться менее стойким, а нарастающие осложнения многолетней терапии и появления симптомов, резистентных к дофаминергической стимуляции, ставят перед врачом все новые и нередко трудноразрешимые проблемы [4, 11, 12, 22]. Следует добавить, что современные методы лечения паркинсонизма не предотвращают прогрессирования текущего нейродегенеративного процесса. Именно поэтому требуется создание новых терапевтических опций, в числе которых рассматривается восполнение дофамина в ЦНС с помощью трансплантации экзогенных

дофамин-продуцирующих клеток, потенциально способных обеспечить более длительный и стойкий эффект [5, 13, 14].

Попытки нейротрансплантации при паркинсонизме с использованием фетальных тканей среднего мозга и нейронов, полученных из эмбриональных стволовых клеток, продемонстрировали, что трансплантированные клетки могут реиннервировать стриатум, восстанавливать дофаминергическую нейротрансмиссию и в некоторых случаях улучшать двигательные дисфункции, однако этот эффект оказался плохо воспроизводимым [15, 16]. Более того, трансплантация эмбриональных клеток имеет значительные этические, религиозные, технические и практические ограничения, к тому же она связана с необходимостью стойкой иммуносупрессии в послеоперационном периоде [6, 8]. Реальной и наиболее перспективной альтернативой при паркинсонизме представляется трансплантация в головной мозг полноценных по своим морфофункциональным характеристикам дофаминергических нейронов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) [2, 9, 10, 18, 19]. В свою очередь, ИПСК можно получать из соматических тканей (фибробластов) самих пациентов, ориентированных на операцию, с помощью открытой в 2006 г. технологии клеточного репрограммирования [23, 24]. Такой подход исключает этические проблемы и обеспечивает генетическую идентичность трансплантата и организма реципиента.

В 2012–13 гг. нами совместно с Институтом общей генетики РАН и Институтом молекулярной генетики РАН начато первое в России исследование, в котором ИПСК были использованы для лечения экспериментального паркинсонизма, вызванного прямым введением в черную субстанцию нейротоксина 6-ОНДА [3]. Было показано, что стереотаксическая трансплантация полученных из ИПСК человека дофаминергических нейронов в полосатое тело крыс с паркинсонизмом приводит к отчетливому улучшению двигательных функций и редукции симптоматики паркинсонизма [3]. В настоящей работе мы представляем расширенные результаты длительного наблюдения за оперированными экспериментальными животными и данные морфохимического исследования их мозга, показывающие принципиальную возможность выживаемости трансплантированных нейронов на протяжении недель и месяцев.

Материалы и методы

Методы получения из культивированных фибробластов человека ИПСК и их направленной дифференцировки в дофаминергические нейроны были детально описаны нами ранее [3]. Моделирование паркинсонизма у крыс с помощью нейротоксина 6-ОНДА, избирательно повреждающего дофаминергические нейроны, а также трансплантация в хвостатое ядро экспериментальных животных суспензии дофаминергических нейронов (n=8) или фибробластов (у животных в группе сравнения, n=4) проводились в соответствии с отработанными протоколами [3, 17, 20].

Для оценки величины нейротоксического повреждения дважды (через 4 и 8 нед после стереотаксических операций) крысам вводили агонист дофаминовых рецепторов апоморфин в дозе 0,1 мг/кг подкожно. Тестирование и анализ поведения экспериментальных животных проводился один раз в неделю на протяжении 12 нед. Срок переживания животных после нейротрансплантации составлял 16 нед. При проведении теста в «открытом поле» в течение 3 мин определяли горизонтальную двигательную активность; при этом учитывали общее количество пересеченных квадратов и величину пройденного пути. Фиксирование и анализ поведенческих экспериментов проводили с помощью системы видеонаблюдения за поведением животных Aputaze. Начиная с двух дней до операции нейротрансплантации и в течение всего периода эксперимента (16 нед), крысы ежедневно получали циклоспорин (12 мг/кг перорально) с целью иммуносупрессии и предотвращения иммунологической несовместимости клеток донора с мозгом реципиента.

Полученные результаты были обработаны с помощью программы STATISTICA (release7) методом Вилкоксона (Манна-Уитни).

По окончании экспериментов животные усыплялись хлороформом, затем осуществлялась декапитация и извлечение мозга.

Образцы мозга фиксировали в формалине на фосфатном солевом буфере и проводили через этанол и хлороформ для заливки в парафин. Серии фронтальных срезов (толщиной 7 мкм) готовили на микротоме Leica SR2000. Препараты окрашивали иммуногистохимическим авидинпероксидазным методом, часть препаратов также окрашивали кризильным фиолетовым. Срезы подвергали тепловой дема-

скировке антигена в микроволновой печи (600 W, 5 мин) в цитратном буфере (0,01 M, pH=6,0). Для выявления тирозингидроксилазы (TH) и транспортера дофамина (DA) использовали моноклональные кроличьи антитела, для выявления ядерного антигена человека применяли антитела мыши. Для визуализации связывания использовали биотинилированные антитела козы против соответствующих иммуноглобулинов и экстравидинпероксидазу, в качестве хромогена применяли 3,3-диаминобензидин с хлоридом никеля (черное окрашивание) или кобальта (голубое окрашивание). Окрашивание проводили по протоколам производителя антител (Sigma). Для каждой серии препаратов ставили негативный контроль. Препараты изучали и фотографировали на микроскопе Leica DMLB (Германия), с камерой DC-300 (3 Мпкс, цветная). Морфометрическое исследование выполняли в программе Leica QWin.

Результаты и обсуждение

У крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма после трансплантации полученных дофаминергических нейронов в полосатое тело отмечалось отчетливое улучшение двигательных функций и редукция симптомов паркинсонического синдрома. (рис. 1, 2). Вращательное поведение, наблюдаемое в первом апоморфиновом тесте, т.е. через 4 нед после введения токсина, достоверно ослаблялось при втором тестировании через 8 нед после нейротоксического повреждения.

В группе сравнения нейротрансплантация фибробластов в хвостатые ядра крыс не оказала выраженного эффекта на поведение животных. Тестирование двигательной активности таких крыс в «открытом поле», проводимое еженедельно, не выявило статистически достоверных различий поведенческих показателей до трансплантации и спустя 5 нед (рис. 3).

На разных сроках после трансплантации (3, 5, 7, 14, 32 дня и 4 мес) проводили иммуногистохимическое исследование

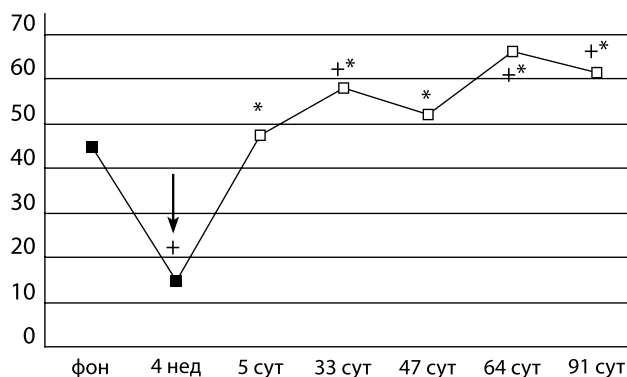


рис. 1: Изменение двигательной активности в «открытом поле» у крыс с паркинсоническим синдромом после введения дифференцированных дофаминергических нейронов в стриатум.

По оси ординат: число пересеченных квадратов; по оси абсцисс: 4 нед – время после введения токсина 6-ОНДА в черную субстанцию, 5, 33, 47, 64 и 91 сут – время после введения клеточной суспензии. Стрелкой обозначен момент введения дофаминергических нейронов;

+ – различия достоверны по сравнению с фоном (исходным уровнем двигательной активности);

* – различия достоверны по сравнению с уровнем двигательной активности спустя 4 нед после введения токсина при $p \leq 0,05$.

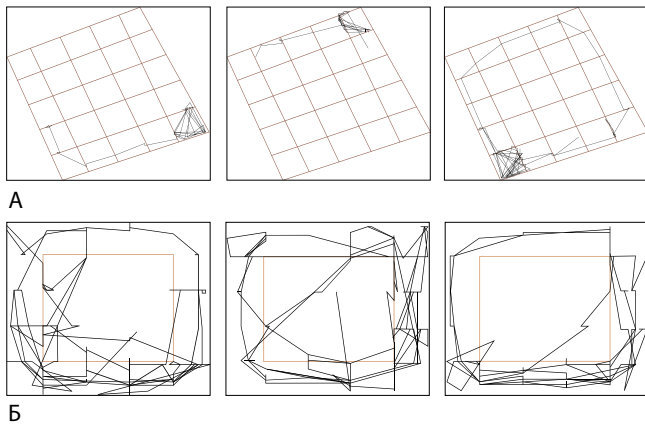


рис. 2: Примеры треков в «открытом поле» у крыс с развившимся паркинсоническим синдромом (А) и через 33 сут после введения дифференцированных дофаминергических нейронов (Б) тем же животным.

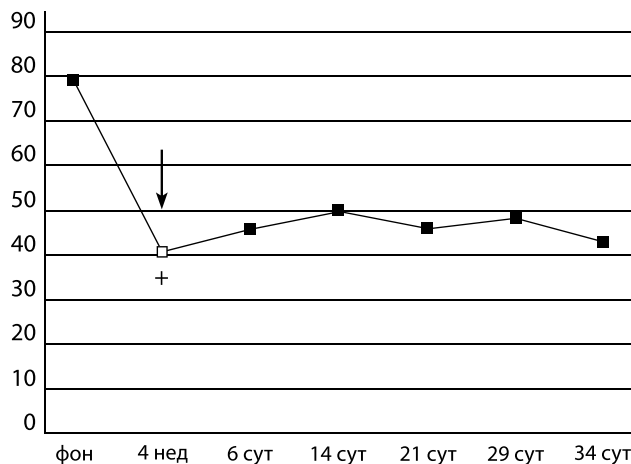


рис. 3: Динамика двигательной активности крыс с паркинсоническим синдромом в «открытом поле» после введения фибробластов в хвостатые ядра (показано стрелкой).

По оси ординат: количество пересеченных квадратов; по оси абсцисс: 4 нед – время после введения токсина 6-ОНДА в черную субстанцию; далее – число дней эксперимента между тестами; + – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем двигательной активности при $p \leq 0,05$.

экспрессии нейрональных белков TH и DAT, являющихся маркерами дофаминергических нейронов, а также ядерного антигена человека (HNA) для выявления трансплантированных клеток. Одностороннее повреждение черной субстанции после интранигрального введения 6-ОНДА подтверждалось резким снижением экспрессии TH в ипсилатеральном стриатуме.

На серийных последовательных срезах в трансплантате выявляли клетки, содержащие как ядерный антиген человека, так и дофаминергические маркеры (рис. 4), причем локализация TH и DAT-позитивных клеток была одинаковой. Трансплантированные дофаминергические нейроны отличались малыми размерами (средняя площадь нейронов составила $107 \pm 10 \text{ мкм}^2$).

За пределами области трансплантации наблюдали единичные дофаминовые нейроны, не экспрессирующие HNA и являющиеся собственными нейронами стриатума крысы.

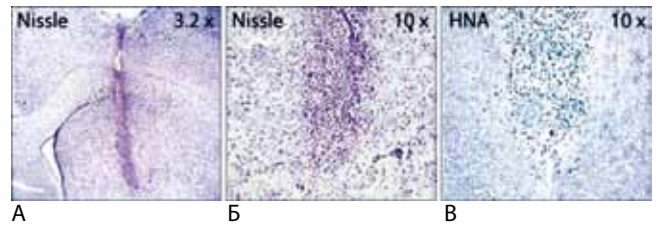


рис. 4: Трансплантация нейронов, дифференцированных из ИПСК человека, в стриатум крысы с экспериментальным паркинсонизмом. А, Б – локализация трансплантата в хвостатом ядре крысы (окраска по Нисслию); В – HNA-позитивные клетки в области трансплантации (32-й день). Обозначения: Nissle – окраска по методу Ниссля, HNA – локализация ядерного антигена человека.

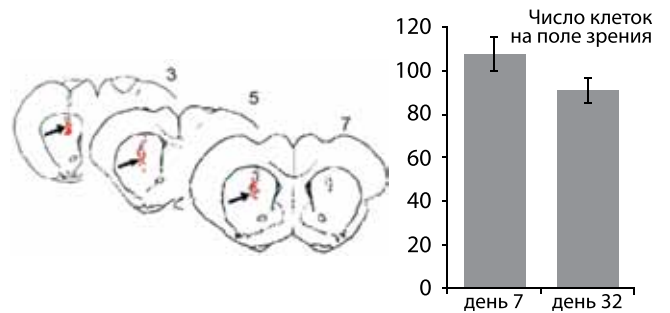


рис. 5: Локализация и число дофаминергических нейронов в разные сроки после трансплантации.

А – стрелками указана локализация дофаминергических нейронов на 3-й, 5-й и 7-й дни после трансплантации (схемы с репрезентативных препаратов); Б – плотность клеток (в поле зрения – $0,04 \text{ мм}^2$), экспрессирующих ядерный антиген человека (HNA), на 7-й и 32-й дни после трансплантации.

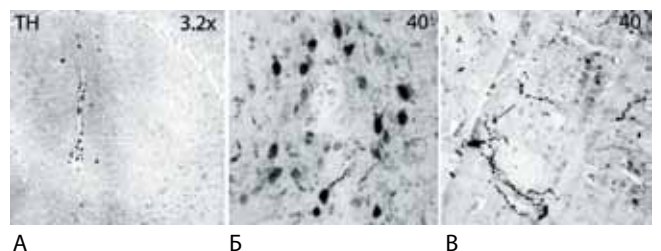


рис. 6: Выявление тирозингидроксилазы (TH) в трансплантате.

А – дофаминовая денервация стриатума на стороне разрушения черной субстанции и TH-позитивные клетки в области введения по ходу трека от иглы (32-й день); Б – TH-позитивные клетки в стриатуме области трансплантата на 2-й нед после введения; В – распространение TH-позитивных отростков в краевой зоне трансплантата на 4-й нед.

Область трансплантации к 5–7 дням была окружена глиальным валом, состоящим из астроцитарных клеток крысы.

Число HNA-позитивных клеток в области трансплантации статистически значительно снижалось в течение первой недели после введения (в среднем на 46%), после чего объем трансплантата оставался стабильным вплоть до месяца и составлял $0,06–0,1 \text{ мм}^3$; при подсчете с учетом поправки Аберкромби общее число выявляемых клеток человека через 1 мес после введения составляло до 150 тыс. (рис. 5). Через 4 мес после операции HNA-позитивные клетки также

обнаруживались в области трансплантации. Миграции HNA- или TH-позитивных клеток за пределы области введения (по количественной оценке расстояния между выявляемыми нейронами) выявлено не было, что, по видимому, может свидетельствовать в том числе и о высокой степени дифференцировки клеток. Количество сохранных дофаминергических нейронов в трансплантатах на 2–4 нед после введения составило около 1% от выявляемых HNA-позитивных клеток. Начиная с 7 дня после операции, в области трансплантата наблюдали появление TH-позитивных отростков трансплантированных нейронов (рис. 6), а на сроках 32 дня и 4 мес. отростки выявлялись и за пределами области трансплантации (до 1 мм от ее границы), что позволяет предположить формирование контактов между клетками трансплантата и стриатными нейронами экспериментальных животных.

Обобщая полученные в результате иммуноморфологического исследования результаты, можно утверждать, что клетки человека, полученные из репрограммированных фибробластов и дифференцированные *in vitro* в зрелые дофаминергические нейроны, после нейротрансплантации сохраняют свою локализацию в стриатуме и остаются жизнеспособными до 4 мес после операции, при этом наблюдается распространение их отростков вокруг области трансплантации. Проведенное исследование показывает принципиальную возможность коррекции нарушений моторики у экспериментальных животных с 6-OHDA-моделью паркинсонизма за счет репопуляции дофаминергических нейронов, источником которых могут быть ИПСК, получаемые из соматических клеток (фибробластов).

Исследование поддержано грантом РФФИ № 13-04-01730а.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Загоровская И.А., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журнал 2002; 5: 47–51.
2. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Иллариошкин С.Н. и др. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: новые возможности в нейробиологии и нейротрансплантологии. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 4: 37–45.
3. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. и др. Морфофункциональные свойства индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи человека и дифференцированных в дофаминергические нейроны. Нейрохимия 2013; 3: 233–241.
4. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
5. Airavaara M., Voutilainen M.H., Wang Y., Hoffer B. Neurorestoration. Parkinsonism Relat. Disord. 2012; 18 (Suppl. 1): S143–S146.
6. Bjorklund A., Kordower J.H. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? Mov. Disord. 2013; 28: 110–115.
7. Connolly B., Lang A.E. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. JAMA 2014; 311: 1670–1683.
8. Cooper O., Hallett P., Isacson O. Using stem cells and iPSC cells to discover new treatments for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2012; 18 (Suppl. 1): S14–S16.
9. Gao A., Peng Y., Deng Y., Qing H. Potential therapeutic applications of differentiated induced pluripotent stem cells (iPSCs) in the treatment of neurodegenerative diseases. Neuroscience 2013; 228: 47–59.
10. Hwang D.-Y., Kim D.S., Kim D.W. Human ES and iPSC cells as cell sources for the treatment of Parkinson's disease: current state and problems. J. Cell. Biochem. 2010; 109: 292–301.
11. Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W. et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. J. Parkinson's Dis. 2013; 3: 1–11.
12. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. Lancet 2015: published online April 20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
13. Korecka JA, Verhaagen J, Hol EM: Cell-replacement and gene-therapy strategies for Parkinson's and Alzheimer's disease. Regenerative Medicine 2007, 2: 425–446.
14. Langston J.W. The promise of stem cells in Parkinson's disease. J. Clin. Invest. 2005; 115: 23–25.
15. Lindvall O. Developing dopaminergic cell therapy for Parkinson's disease – give up or move forward? Mov. Disord. 2013; 28: 268–273.
16. Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders – how to make it work. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S42–S50.
17. Meredith G.E., Sonsalla P., Chesselet M.P. Animal models of Parkinson's disease progression. Acta Neuropathol. 2008; 115: 385–398.
18. Nishimura K., Takahashi J. Therapeutic application of stem cell technology toward the treatment of Parkinson's disease. Biol. Pharm. Bull. 2013; 36: 171–175.
19. Park I.H., Zhao R., West J.A. et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature 2008; 451 (7175): 141–146.
20. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, 1998.
21. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the parkin gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects. Am. J. Hum. Genet. 2001; 68: 617–626.
22. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. J Clin Invest. 2006; 116 (7): 1744–1754.
23. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131: 861–872.
24. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663–676.

Morphochemical evaluation of neurotransplantation outcomes in experimental Parkinsonism

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

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: Parkinsonism, 6-OHDA, induced pluripotent stem cells, dopaminergic neurons, neurotransplantation, immunomorphochemical analysis.

Parkinson's disease is characterized by degeneration of the nigrostriatal dopaminergic pathway that underlies the basic motor symptoms of the disease. Since the currently available antiparkinsonian therapy is symptomatic by its nature, approaches associated with intracerebral transplantation of functionally intact dopaminergic neurons derived from fibroblasts through the stage of induced pluripotent stem cells (iPSCs) are considered as an alternative. In this work, based on a model of 6-OHDA-induced Parkinsonism in rats, we have studied the long-term motor effects and provided morphochemical evaluation of the outcomes of human iPSC-derived dopaminergic neuron transplantation into the animal striatum. Neurotransplantation in the main group of animals (n=8) resulted in significant improvement in

the motor functions and a reduction of the Parkinsonism symptoms, while similar transplantation of fibroblasts into the animal striatum in the control group (n=4) had no effect on the Parkinsonism symptoms. Immunomorphological analysis demonstrated that differentiated human neurons, which were transplanted into the rat brain, retain their localization in the striatum and remain viable for up to four months after surgery. In this case, the outgrowth of their processes around the transplantation site was observed. The study has demonstrated the fundamental possibility for movement disorders in experimental animals with a 6-OHDA-model of Parkinsonism due to the repopulation of dopaminergic neurons, the source of which may be iPSCs derived from somatic cells (fibroblasts).

Контактный адрес: Ставровская Алла Вадимовна – канд. биол. наук, зав. лаб. эксперим. патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии». 105064 Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 917-80-07; e-mail: alla_stav@mail.ru;

Воронков Д.Н. – ст. науч. сотр. лаб. функцион. морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

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

Ольшанский А.С. – науч. сотр. лаб. эксперим. патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

Худоерков Р.М. – зав. лаб. функцион. морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

Хаспеков Л.Г. – зав. лаб. эксперим. нейрцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

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

Возможности контрастного ультразвукового исследования в ангионеврологии

А.О. Чечёткин, Л.Д. Друина

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением является новым перспективным направлением в ангиовизуализации, которое в последние годы находит все более широкое применение в клинической практике. Приводится история развития данного метода, детально рассматриваются основные физико-технические принципы контрастного ультразвукового исследования, а также современные возможности его использования в диагностике различных форм сосудистых заболеваний головного мозга.

Ключевые слова: контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, микропузырьки, стеноз сонных артерий, неоваскуляризация.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относится к наиболее широко используемым методам медицинской визуализации и по сравнению с лучевыми методами обладает рядом неоспоримых преимуществ, таких как неинвазивность, широкая доступность, мобильность приборов, относительно невысокая стоимость оборудования и обследования, возможность многократного исследования пациента без риска для здоровья. Постоянное техническое совершенствование ультразвуковых приборов позволяет получать изображения достаточно высокого качества. Существенным прорывом в улучшении качества визуализации и в получении большей диагностической информации стало использование эхоконтрастных препаратов (ЭКП), основанных на формировании микропузырьков (микрочастиц) с особыми эхоконтрастными свойствами. Спектр диагностических задач, решаемых с их помощью, с каждым годом расширяется. Основными направлениями использования ЭКП являются ангиология, онкология, гепатология, кардиология, уронефрология, акушерство и ортопедия. На сегодняшний день в мировой клинической практике использование контрастного усиления при УЗИ является обязательным условием исследований больных практически любого клинического профиля [6].

Исторический аспект развития эхоконтрастных препаратов

За историю своего применения ЭКП прошли значительную эволюцию в плане развития размеров и стабильности микропузырьков (МП), поскольку в идеале они должны отвечать следующим требованиям: 1) достаточно легко вводиться в сосудистую систему; 2) иметь маленький размер, схожий с эритроцитами, чтобы легко проходить через капилляры легких (не более 8 мкм); 3) приводить к стабильному акустическому усилению ультразвукового сигнала; 4) быть стабильными в течение периода, необходимого для проведения диагностического исследования; 5) быть абсолютно безопасными для пациента — в частности, микрочастицы не должны сливаться между

собой и образовывать конгломераты, чтобы не вызвать окклюзию сосудов.

Еще в 1968 г. R. Gramiak и P. Shah [19] описали усиление ультразвукового сигнала при проведении исследования аорты в М-режиме в ходе ангиографических процедур непосредственно в момент введения рентгеновского контрастного вещества. Дальнейшие исследования показали, что данный эффект вызывается введением не только рентгеноконтрастных веществ, но и любой жидкости. Основой данного действия являются пузырьки газа во вводимой жидкости, а усиление эффекта обусловлено стабилизацией этих пузырьков альбуминами плазмы крови пациента [3]. В клинике стали использовать взболтанный физиологический раствор, в который попадали пузырьки воздуха. Полученная смесь применялась для визуализации внутрикардиального право-левого сброса. Однако пузырьки воздуха были разными и достаточно большими по размеру, поэтому не могли проходить через капилляры легких.

Последующие разработки привели к выпуску препарата Альбунекс (Albunex), получаемого в результате интенсивной обработки ультразвуком раствора альбумина. Параллельно велись разработки контрастных веществ с МП на основе дисахаридов. Именно таким контрастным веществом был Эховист (Echovist, “Schering”, Германия) — первый официально зарегистрированный Альбунекс в 1991 г. в Европе коммерческий препарат для ультразвуковых исследований. Однако длительность циркуляции в крови как Альбунекса, так и Эховиста была невысока и составляла около 30–60 с. Кроме того, препараты достаточно сложно проходили через круг малого кровообращения, поэтому в основном использовались для диагностики центрального венозно-артериального шунта.

Препаратами следующего поколения стали вещества с оптимизированными свойствами оболочки МП. В препарате Левовист (Levovist, введен в продажу в 1996 г.) применение галактозы и пальмитиновой кислоты сделало МП газа более стабильными, что позволило проходить сосуды легких и контрастировать как левые отдела сердца, так

и периферические сосуды. Однако в ходе применения данного контраста выяснилось, что достигаемое усиление ультразвукового сигнала требует разрушения микросфер. Только свободные пузырьки газа, высвобождаемые после разрушения сфер, и обуславливают усиление ультразвукового сигнала. Таким образом, было возможно проведение только чрезвычайно коротких исследований, поскольку сам процесс визуализации разрушал контрастное средство. По этой причине выпуск препарата был вскоре прекращен.

Одним из последних ЭКП является препарат Соновью (SonoVue®, “Bracco”, Италия), который в настоящее время наиболее часто используется во всем мире и с 2014 г. официально зарегистрирован в России. Препарат представляет собой суспензию МП (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. МП наполнены высокомолекулярным инертным газом (гексафторидом серы) с низким уровнем растворимости в воде, поэтому при попадании в кровь он остается внутри сфер. При внутривенном введении МП свободно проходят через капилляры легких и попадают в артериальную систему. Препарат легко диффундирует через мембраны альвеол легких и выделяется с выдыхаемым воздухом примерно в течение 15 мин от начала введения. В 1 мл готового к применению препарата содержится около 200 млн МП. В клинической практике доза вводимого препарата Соновью составляет 2,0 мл при выполнении эхокардиографии и 2,4 мл при исследовании макро- и микрососудов. Это приводит к повышению контрастности в течение 2 мин в камерах сердца или 3–8 мин в других органах. Размеры пузырьков препятствуют их выходу из сосудистого русла, поэтому Соновью является препаратом, контрастирующим исключительно сосуды. Это отличает его от рентгеноконтрастных препаратов и парамагнетиков, которые распределяются во всей межклеточной жидкости. К существенным плюсам препарата Соновью относятся:

- высокая безопасность и низкая частота побочных эффектов;
- отсутствие нефротоксического эффекта – в отличие от рентгеноконтрастных препаратов;
- отсутствие влияния на функцию щитовидной железы;
- обеспечение динамического изображения в реальном режиме времени.

Физические принципы действия эхоконтрастных препаратов

Известно, что ультразвуковой луч особенно хорошо отражается с границы различных по плотности сред. При этом величина сопротивления ультразвуку зависит от плотности исследуемой ткани и скорости ультразвуковой волны. Чем выше эти параметры, тем больше акустическое сопротивление. Как уже описывалось выше, ультразвуковые контрастные вещества представляют собой МП воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава. Мембраны МП служат границей раздела сред и обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Разница акустического импеданса между газом, заполняющим микропузырек, и окружающими его тканями обеспечивает значительное усиление отраженного от таких пузырьков акустического сигнала. Находясь в сосудистом русле, МП значительно повышают эхогенные свойства крови [4]. Так, например, введение препарата Соновью приводит примерно к 1000-кратному усилению ультразвукового сигнала.

Акустическая мощность, при которой проводится ультразвуковое обследование, играет достаточно весомую роль. При низкой акустической мощности (низком механическом индексе) разрушение МП под действием ультразвука минимально, они синхронно осциллируют и продуцируют «нелинейное» эхо. При повышении акустической мощности (высоком механическом индексе) характер взаимодействия ультразвуковой волны и МП изменяется – амплитуда отраженных сигналов возрастает многократно благодаря гармоническому резонансу и происходит разрушение МП. Метод обследования при низком механическом индексе является в настоящее время предпочтительным и наиболее распространенным. Специальный режим получения изображений при низком механическом индексе для использования ЭКП разработан многими фирмами-производителями ультразвуковой аппаратуры. Преимуществом такой методики визуализации является возможность длительное время в режиме реального времени наблюдать эффекты контрастирования, а также значительно подавлять сигнал от фоновых тканей, что повышает контрастность изображения между ЭКП и окружающими тканями [3].

Клиническое применение контрастно-усиленных ультразвуковых исследований в ангионеврологии

Особые физические свойства ЭКП за последние несколько лет способствовали значительному увеличению их использования в клинической визуализации. Согласно анализу литературы [23, 38] и обновленным рекомендациям Европейской федерации ультразвука в медицине и биологии от 2011 г. [30], клиническое применение ЭКП в ангионеврологии показано для:

- дифференцировки между субтотальным стенозом и окклюзией сосуда;
- улучшения оценки поверхности атеросклеротической бляшки (АСБ), в частности, ее изъязвления и надрыва покрышки;
- оценки неоваскуляризации в АСБ и воспаленной стенке сосудов (при неспецифическом аортоартериите);
- улучшения изображения при диссекции сонных и позвоночных артерий;
- улучшения визуализации интракраниальных сосудов при неудовлетворительных ультразвуковых окнах;
- оценки перфузии головного мозга при остром инсульте.

На сегодняшний день, помимо наличия или отсутствия неврологической симптоматики, степень стеноза остается главным показателем, на основании которого оценивается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и определяется дальнейшая тактика лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [1, 9]. Стандартным методом визуализации при УЗИ в оценке проходимости сосудов является цветное или энергетическое доплеровское картирование. Однако пределом возможностей является медленная скорость и малый объем крови. Поскольку введение контраста позволяет значительно усилить доплеровский сигнал, появилась реальная возможность визуализации даже при низкой скорости кровотока. Кроме того, контраст-усиленное исследование не является углом-зависимым методом в отличие от режима цветного доплеровского картирования. Это помогает в дифференциальной диагностике субокклюзии и окклюзии артерий, кровоснабжающих головной мозг, особенно в условиях плохой визуализации [30].

Помимо степени стеноза, во внимание принимаются и другие характеристики АСБ, выявляемые при дуплексном сканировании (ДС), которые также определяют риск развития ишемии головного мозга и могут повлиять на тактику лечения пациента. К ним относятся структура бляшки, состояние ее поверхности и неоваскуляризация [15, 29]. Ультразвуковая структура АСБ, при отсутствии выраженного кальциноза на передней стенке, достаточно хорошо определяется при проведении ДС на современных ультразвуковых приборах, имеющих высокое разрешение в В-режиме. Изъязвление АСБ является существенным предиктором развития симптомов ОНМК [12, 32]. В ряде работ было показано, что ДС является недостаточно надежным методом в выявлении изъязвленной бляшки с чувствительностью лишь от 41% до 77% [2, 33]. В недавней работе было показано, что введение ЭКП при ультразвуковом исследовании достоверно повышало чувствительность и диагностическую точность метода в выявлении изъязвленных АСБ по сравнению с обычно используемым режимом цветового доплеровского картирования [40].

Наличие новообразованных кровеносных сосудов в АСБ является новым маркером и наиболее важным прогностическим фактором ее уязвимости, который может быть связан с развитием симптомов ОНМК. В растущей АСБ диффузия кислорода уменьшается, что стимулирует ангиогенные факторы роста. Образованные новые сосуды внутри бляшки имеют незрелую структуру. Отсутствие перититов в этих сосудах может привести к их разрыву с развитием кровоизлияний в бляшке, образованием участков изъязвлений и надрывов покрышки, и, как следствие, попаданию атероматозных масс в кровоток с эмболизацией артерий головного мозга. Все эти процессы приводят к повышенному риску развития острой очаговой неврологической симптоматики [7, 26].

В 2006 г. S. Feinstein первым сообщил о выявлении неоваскуляризации АСБ в сонной артерии при проведении ДС с введением ЭКП, хотя и без гистологического подтверждения [14]. Так как МП находятся только внутри сосудистого русла, их выявление в структуре бляшки в виде отдельных мелкоточечных гиперэхогенных сигналов соответствует новообразованным сосудам (рис. 1). С тех пор в целом ряде исследований было получено гистологическое подтверждение вышеуказанным находкам. Показано, что большее количество контрастного усиления внутри АСБ при ДС коррелирует с повышенной плотностью микрососудов в гистологическом материале, взятом после проведения эндартерэктомии [10, 17]. В исследовании с гистологическим анализом неоваскуляризации с использованием CD31-окрашенных образцов неоваскуляризация, выявленная при эхоконтрастном ультразвуковом исследовании, хорошо коррелировала с наличием CD31 – интегрального мембранного гликопротеина, который экспрессируется на высоком уровне на эндотелиальных клетках [36]. A. Ноогі и соавт. [21] показали, что количественная оценка новообразованных сосудов при контрастном УЗИ хорошо коррелирует с числом воспалительных клеток, присутствующих в бляшке.

Известно, что АСБ, имеющие преимущественно гипоэхогенную экоструктуру, представляют повышенный риск в развитии острой ишемии головного мозга как при симптомном, так и при асимптомном течении каротидного стеноза [20, 41]. В целом ряде публикаций была продемонстрирована более высокая степень усиления контраста



А

Б

рис. 1: Гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента и зонами кальциноза атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью, приводящая к выраженному стенозу во внутренней сонной артерии (собственное наблюдение, прибор Philips iU22).

А – после введения эхоконтрастного вещества SonoVue в структуре бляшки визуализируются два скопления новообразованных сосудов в виде гиперэхогенных мелкоточечных образований (указаны стрелками); гиперэхогенный контраст заполняет просвет сонных артерий, подчеркивая неровные контуры бляшки; Б – в В-режиме без контрастного усиления.

в гипоэхогенных и гетерогенных бляшках по сравнению с гиперэхогенными и кальцинированными бляшками [10, 22, 42]. В оценке взаимосвязи неоваскуляризации внутри бляшки и степени стеноза два исследования дали противоречивые результаты. S. Coli и соавт. [10] сообщили об отсутствии связи между степенью стеноза и образованием новых сосудов, показанном как при гистологическом исследовании, так и по данным УЗИ с контрастным усилением. Напротив, D. Staub и соавт. [37] обнаружили значительно более высокую неоваскуляризацию в тех АСБ, которые приводили к значительному стенозированию просвета сосуда.

В ряде работ проводилась оценка клинического значения неоваскуляризации, выявленной при УЗИ с контрастом. У больных с транзиторными ишемическими атаками или инсультом контрастное усиление от новообразованных сосудов внутри АСБ наблюдали значительно чаще и оно было более интенсивным по сравнению с асимптомными пациентами, несмотря на аналогичную степень стеноза [39, 43]. Таким образом, обнаружение неоваскуляризации при контрастном УЗИ может указывать на повышенный риск развития нестабильности АСБ.

Предполагается, что ультразвуковая оценка неоваскуляризации чрезвычайно перспективна для оценки риска развития ОНМК у больных с асимптомным течением стенозов брахиоцефальных артерий. Контраст-усиленное исследование может позволить дифференцировать стабильную АСБ от нестабильной, тем самым улучшая отбор пациентов, которые получают пользу от хирургического лечения [23].

С помощью ЭКП возможна оценка неоваскуляризации в воспаленной стенке сосуда. В основе патогенеза неспецифического аortoартериита, как и других системных васкулитов, лежит воспаление крупных сосудов вследствие иммунопатологических сдвигов с постепенным сужением просвета. При неспецифическом аortoартериите с поражением ветвей аорты (болезни Такаэсу) вовлечение в патологический процесс общих сонных артерий может привести к значительному сужению просвета сосудов, вызывая развитие ишемии головного мозга [5]. В стенках крупных сосудов развивается воспаление, проявляющееся мукоидным набуханием, фибриноидным некрозом, инфильтративно-пролиферативной клеточной реакцией

и пролиферацией *vasa vasorum* и предоставляющее основное место входа для воспалительных клеток в стенку сосуда. Поэтому в острой фазе болезни выявление новообразованных сосудов в воспаленной и утолщенной стенке при эхоконтрастном УЗИ будет являться маркером активности процесса. В недавно проведенных исследованиях было показано, что у больных в начальной воспалительной фазе болезни Такаюса дополнительные изображения с ЭКП выявили большое количество МП в утолщенной стенке сосуда. Утолщение артериальной стенки и количество МП становилось значительно меньше через 6 мес после начала проведения противовоспалительного лечения. Кроме того, введение ЭКП позволяло улучшить визуализацию границы просвета суженных сосудов [18, 25, 34].

Определенная польза от применения ЭКП может быть привлечена при проведении диагностики диссекций сонных и позвоночных артерий, особенно в условиях невозможности проведения магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии. Использование контраста при ДС улучшает изображение истинного и ложного просветов сосуда [30].

Допплеровское усиление сигнала имеет особое значение для транскраниальной доплерографии и транскраниального дуплексного сканирования. Неудовлетворительные височные ультразвуковые окна из-за затухания амплитуды волны, вызванной ее прохождением через костные структуры, могут встречаться примерно у 45% пожилых пациентов. Получить достоверную информацию при окклюзиях, стенозах или малом диаметре церебральных артерий при слабом доплеровском сигнале практически невозможно, поэтому во всех этих случаях целесообразно использование ЭКП. Введение контраста позволяет более чем в 85% таких случаев получить удовлетворительное изображение артерий основания головного мозга (рис. 2). Кроме того, контраст-усиленное исследование позволяет при неудовлетворительных ультразвуковых окнах провести оценку церебральной ауторегуляции, что имеет важное значение при планировании хирургического лечения [30]. Введение ЭКП улучшает идентификацию и повышает надежность диагностики при оценке состояния позвоночных артерий на интракраниальном уровне и основной артерии, особенно при условиях плохой визуализации. Использование ЭКП полезно также для улучшения визуализации вен и синусов головного мозга. Так, S. Ries и соавт. [31] после введения ЭКП при транскраниальном ДС получили изображения 27 из 28 поперечных синусов у 14 больных с подозрением на их тромбоз, в то время как до контрастного усиления было визуализировано только 7 поперечных синусов.

Методика ультразвуковой визуализации с контрастным агентом позволяет получать изображение сосудов до 100 мкм в диаметре, что значительно ниже 1 мм разрешения при использовании стандартных доплеровских методик. Таким образом, ЭКП дают возможность оценивать микроциркуляцию различных органов и тканей, в т.ч. и перфузию головного мозга. Ряд исследований показали хорошую сопоставимость результатов транскраниального ДС с контрастным усилением и компьютерной или магнитно-

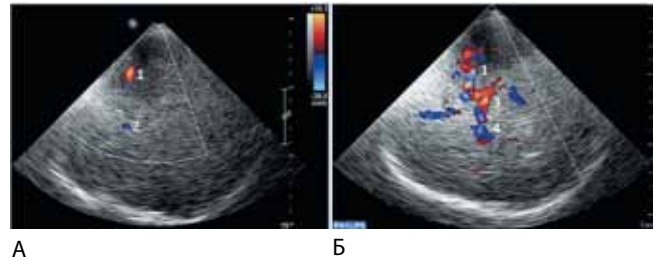


рис. 2: Визуализация артерий основания головного мозга при транскраниальном дуплексном сканировании в режиме цветового дуплексного сканирования при неудовлетворительном височном ультразвуковом окне (собственное наблюдение, прибор Philips iU22).

А – стандартное исследование без использования контраста демонстрирует фрагментарную визуализацию участков средней (1) и передней (2) мозговых артерий со стороны исследования;

Б – исследование с введением эхоконтрастного вещества SonoVue позволяет четко визуализировать артерии Виллизиева круга: 1 – средняя мозговая артерия; 2 – передняя мозговая артерия; 3, 4 – задние мозговые артерии с двух сторон.

резонансной томографии в оценке перфузии вещества головного мозга у больных в острой стадии ишемического инсульта [13, 28, 35]. При оценке перфузии головного мозга на УЗИ после применения импульсов с высоким механическим индексом, когда происходит моментальное разрушение МП в зоне интереса, последовательно используют низкий механический индекс, что позволяет отслеживать время и интенсивность заполнения МП церебрального капиллярного русла. Анализ динамических капиллярных микропузырьковых карт при удовлетворительных ультразвуковых окнах дает возможность качественно и количественно с достаточной четкостью определять зону инфаркта в бассейне средней мозговой артерии [8, 24]. Кроме того, ультразвуковой метод имеет дополнительные преимущества по сравнению с лучевыми методами – отсутствие использования радиоактивных препаратов, возможность применения у беспокойных пациентов и у кровати тяжелобольных пациентов, проведение мониторинга в ходе периода восстановления.

Следует сказать, что ЭКП могут иметь не только диагностическое, но и терапевтическое применение. В ряде работ было показано, что ультразвук может применяться в качестве дополнения к тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта, улучшая реканализацию при окклюзии внутримозговых артерий, а МП могут усиливать этот эффект. Более того, предполагается, что ультразвуковое воздействие с МП может быть столь же эффективным, как и тканевой активатор плазминогена при тромболитике, будучи при этом безопаснее и характеризующаясь меньшим риском развития кровотечения [11, 16, 27].

Таким образом, ультразвуковое исследование с введением эхоконтрастных препаратов – это новый быстро развивающийся метод визуализации, который позволяет в режиме реального времени оценить макро- и микроциркуляцию и при этом повысить качество диагностики различных сосудистых поражений артерий, кровоснабжающих головной мозг.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013; 2 (Приложение 19): 1–70.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2004; 4: 68–77.
3. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Russian Electr. J. Radiol. 2012; 2 (1): 20–28.
4. Осунов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Режимы, методы, технологии. М.: Изомед, 2001.
5. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М: ИРИСЪ, 2002.
6. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С. и др. Контрастные препараты для ультразвукового исследования. Бюл. сибирской мед. 2011; 6: 137–142.
7. Alonso A., Artemis D., Hennerici M. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. Cerebrovasc Dis. 2015. 39: 5–12.
8. Bolognese M., Artemis D., Alonso A. et al. Relationship between refill-kinetics of ultrasound perfusion imaging and vascular obstruction in acute middle cerebral artery stroke. In: E. Bartels, Bartels S., Poppert H. (eds.) New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine 2012: 39–43.
9. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2011. 57: e16–94.
10. Coli S., Magnoni M., Sangiorgi G. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. J. Am. Coll. Cardiol. 2008. 52: 223–230.
11. Culp W., Flores R., Brown A. et al. Successful microbubble sonothrombolysis without tissue-type plasminogen activator in a rabbit model of acute ischemic stroke. Stroke 2011; 42: 2280–2285.
12. Eliasziw M., Fox A., Hachinski V. et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1994; 25: 304–308.
13. Federlein J., Postert T., Meves S. et al. Ultrasonic evaluation of pathological brain perfusion in acute stroke using second harmonic imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 69: 616–622.
14. Feinstein S. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 236–243.
15. Fisher M., Paganini-Hill A., Martin A. et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. Stroke 2005; 36: 253–257.
16. Flores R., Hennings L., Lowery J. et al. Microbubble-augmented ultrasound sonothrombolysis decreases intracranial hemorrhage in a rabbit model of acute ischemic stroke. Invest. Radiol. 2011; 46: 419–424.
17. Giannoni M., Vicenzini E., Citone M. et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009; 37: 722–727.
18. Giordana P., Baque-Juston M., Jeandel P. et al. Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: first evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. Circulation 2011; 124: 245–247.
19. Gramiak R., Shah P. Echocardiography of the aortic root. Invest. Radiol. 1968; 3: 356–366.
20. Gronholdt M., Nordestgaard B., Schroeder T. et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. Circulation 2001; 104: 68–73.
21. Hoogi A., Adam D., Hoffman A. et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. Am. J. Roentgenol. 2011; 196: 431–436.
22. Huang P., Huang F., Zou C. et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. J. Clin. Ultrasound 2008; 36: 346–351.
23. Kaspar M., Partovi S., Aschwanden M. et al. Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. Swiss Med. Wkly 2015; 145: w14047.
24. Kern R., Diels A., Pettenpohl J. et al. Real-time ultrasound brain perfusion imaging with analysis of microbubble replenishment in acute MCA stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2011; 31: 1716–1724.
25. Magnoni M., Dagna L., Coli S. et al. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. Circ. Cardiovasc. Imaging 2011; 4: e1–e2.
26. McCarthy M., Loftus I., Thompson M. et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. J. Vasc. Surg. 1999; 30: 261–268.
27. Meairs S. Advances in neurosonology - Brain perfusion, sonothrombolysis and CNS drug delivery. In: E. Bartels, Bartels S., Poppert H. (eds.) New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics - an Update. Perspectives in Medicine 2012: 5–10.
28. Meyer K., Wiesmann M., Albers T., Seidel G. Harmonic imaging in acute stroke: detection of a cerebral perfusion deficit with ultrasound and perfusion MRI. J. Neuroimaging 2003; 13: 166–168.
29. Mono M.L., Karameshev A., Slotboom J. et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Cerebrovasc. Dis. 2012; 34: 343–350.
30. Piscaglia F., Nolsoe C., Dietrich C. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. Ultrascall Med. 2012; 33: 33–59.
31. Ries S., Steinke W., Neff K., Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. Stroke 1997; 28: 696–700.
32. Rothwell P., Gibson R., Warlow C. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke 2000; 31: 615–621.
33. Saba L., Caddeo G., Sanfilippo R. et al. CT and ultrasound in the study of ulcerated carotid plaque compared with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. Am. J. Neuroradiol. 2007; 28: 1061–1066.
34. Schinkel A., van den Oord S., van der Steen A. et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging 2014; 15: 541–546.
35. Seidel G., Meyer-Wiethe K., Berdien G. et al. Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. Stroke 2004; 35: 1107–1111.
36. Shah F., Balan P., Weinberg M. et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? Vasc. Med. 2007; 12: 291–297.

37. Staub D., Partovi S., Schinkel A. et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology* 2011; 258: 618-626.
38. Staub D., Partovi S., Imfeld S. et al. Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa* 2013; 42: 17-31.
39. Staub D., Patel M.B., Tibrewala A. et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke* 2010; 41: 41-47.
40. Ten Kate G., van Dijk A., van den Oord S. et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in

- patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 292-298.
41. Topakian R., King A., Kwon S. et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2011; 77: 751-758.
42. Vicenzini E., Giannoni M., Puccinelli F. et al. Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echo-contrast agent. *Stroke* 2007; 38: 2841-2843.
43. Xiong L., Deng Y., Zhu Y. et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology* 2009; 251: 583-589.

Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in angioneurology

A.O. Chechetkin, L.D. Druina

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, microbubbles, carotid stenosis, neovascularization.

Contrast-enhanced ultrasound is a new promising direction in angio imaging, which has been increasingly used in clinical practice in recent years. We describe the history of the development of this method and consider in detail the basic physical and techni-

cal principles of contrast-enhanced ultrasound as well as modern capabilities of its use in diagnosis of various vascular diseases of the brain.

Контактный адрес: Чечеткин Андрей Олегович – докт. мед. наук, зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-07; e-mail: andreychchetkin@gmail.com;

Друина Л.Д. – клин. ординатор лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН.

Дистонические гиперкинезы у детей раннего детского возраста

М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Ильина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова,
С.В. Михайлова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки» (Москва);

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва);

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

У детей младшего возраста дистонические гиперкинезы могут входить в структуру многих синдромов, которые имеют различные этиологические факторы, прогноз и лечение. В обзоре представлены многообразные клинические варианты дистоний: идиопатические доброкачественные формы дистонии с дебютом на первом году жизни, дистонические синдромы на фоне резидуального поражения нервной системы, наследственные идиопатические дистонии, симптоматические дистонии, а также некоторые сходные состояния. Диагностика дистоний у детей требует применения широкого спектра обследований, в т.ч. методов нейровизуализации, продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, генетических исследований. Дифференциальный диагноз дистоний у детей проводят с различными пароксизмальными состояниями детского возраста эпилептической и неэпилептической природы.

Ключевые слова: дистония, ранний детский возраст, генетическая гетерогенность, диагностика, МРТ, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Дистония – это двигательное расстройство, связанное с нейротрансмиттерным дисбалансом и характеризующееся постоянным или эпизодическим сокращением мышц с формированием повторных стереотипных движений и/или поз [28]. Впервые термин «дистония» был предложен Г. Оппенгеймом в 1911 г. для обозначения «синдрома постоянных мышечных сокращений, вызывающих повторяющиеся скручивающие движения либо патологические позы туловища, шеи, рук, ног и спазмы мышц лица» [14]. L. Geyer и S. Bressman (2004) внесли в определение дистонии ряд дополнительных характеристик, которые связаны с возрастом, этиологией, локализацией пораженной части тела [23].

По этиологии дистонию делят на *первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую)* [26]. Первичная дистония – это заболевание, основным и единственным симптомом которого является дистонический гиперкинез (допускается также наличие тремора и миоклоний) [10], при этом лабораторные и нейрорадиологические исследования в норме, а в анамнезе отсутствуют инфекционные, токсические и иные факторы, способные вызывать дистонию. Таким образом, первичная дистония – это диагноз исключения. Вторичная дистония возникает при органическом поражении скорлупы, режы – бледного шара или таламуса. К подобному изолированному поражению могут приводить инсульты, травмы, гипоксия-асфиксия, болезни обмена и экзогенные интоксикации. При этом, кроме дистонии, у больных обычно отмечаются различные неврологические симптомы [22].

Классификация

По мнению большинства ученых, не существует оптимальной классификации дистонии. Наиболее удачную классификацию, принятую в настоящее время Международным обществом детских неврологов ICNA, предложил S. Fahn

в 1987 г. [27]. Ее мы и будем придерживаться в настоящем обзоре.

1. Идиопатические доброкачественные двигательные расстройства с дебютом на первом году жизни

Пароксизмальное тоническое заведение взора характеризуется повторными эпизодами заведения глаз вверх, реже – вниз. Дебют на первом году жизни. Часто сочетается с компенсаторным сгибанием шеи и нистагмом, реже – с атаксией. Длительность эпизода – от нескольких часов до нескольких дней. Горизонтальные движения глаз не нарушены. Эпизоды провоцируются возбуждением, интеркуррентными инфекциями. Состояние имеет идиопатическую природу, предположительно с аутосомно-доминантным типом наследования. У таких пациентов могут выявляться мутации в гене кальциевого канала *CACNA1A*. МРТ головного мозга в норме, реже отмечается гипомиелинизация, перивентрикулярная лейкомаляция. Специфическое лечение не разработано; в некоторых случаях эффективна леводопа. Дифференциальный диагноз проводят с эпилептическими приступами, в частности, с окуломоторными приступами и атипичными абсансами. Тоническое заведение взора спонтанно уходит в возрасте 1–4 года. Прогноз благоприятный, однако на протяжении длительного времени могут сохраняться атаксия, когнитивные расстройства и глазодвигательные нарушения [39].

Spasmus nutans (кивательная судорога) начинается у детей в возрасте от 3 до 12 мес. Представляет собой медленное качание головой (с частотой 2 в секунду) в горизонтальном (нет-нет) или вертикальном (да-да) направлениях. Предполагают, что качание головой компенсирует имеющийся нистагм. Во время фиксации взора на предмете качание усиливается. Состояние купируется через несколько месяцев, а нистагм может сохраняться до 5–12 лет. МРТ в норме, в редких случаях выявляют дисгенезию червя мозжечка. Прогноз хороший, психомоторное развитие не страдает.

Дифференциальный диагноз проводят с инфантильными спазмами при эпилепсии и стереотипиями [30, 33].

Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис возникает в возрасте от 2 до 8 мес. жизни, выражается повторными приступами кривошеи, которые длятся от нескольких минут до нескольких недель, приступы могут сопровождаться возбуждением, бледностью, атаксией, рвотой. Неврологический статус во внеприступном периоде в норме. Эпизоды купируются спонтанно к 2–3 годам, реже – к 5 годам. В школьном возрасте часто развивается мигрень. Для диагностики необходимо проводить видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного и спинного мозга, генетический анализ для поиска мутаций генов *CACNA1A* и *PRRT2*. Дифференциальный диагноз проводят с эпилепсией, дистонией, нейролепсией, опухолью задней черепной ямки, повреждением шейного отдела спинного мозга. Специального лечения не требуется [13].

Врожденная кривошея проявляется нарушенным положением головы и ограничением движений в шее. Подавляющее большинство случаев связано с патологическим течением беременности и родов, приводящим к изменениям в шейном отделе позвоночника, мышцах, покровных тканях, а также к различным вариантам поражения центральной нервной системы (по механизму гипоксии-асфиксии и травмы). Менее 5% случаев врожденной кривошеи составляют аномалии шейного отдела позвоночника (синдром Клиппеля-Фейля), которые встречаются изолированно или в составе синдромальной патологии. Для диагностики, помимо неврологического осмотра, имеет значение ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника, грудинно-ключично-сосцевидных мышц и головного мозга; по показаниям проводят рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника [19].

Доброкачественная идиопатическая дистония младенчества – сегментарная дистония, чаще верхней конечности. Возникает в возрасте около 6 мес, спонтанно купируется к 2 годам. Дистоническая установка конечности (пронация предплечья, флексия кисти) обычно заметна в период, когда ребенок осваивает новые двигательные навыки – ползание, ходьбу. Развитие ребенка не страдает, неврологический статус в норме. Для исключения заболеваний нервной системы (прогрессирующих дистоний с дебютом в детском возрасте, парезов плечевого сплетения в родах, гемипаретической формы ДЦП) и ортопедических проблем необходимо проводить ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга [28]. Лечение не требуется.

2. Резидуальные двигательные расстройства

Детский церебральный паралич (ДЦП). Двигательные нарушения у детей с последствием перинатального поражения головного мозга включают: дистонические атаки, гиперкинезы, усиление позно-тонических рефлексов. В неврологическом статусе отмечается повышение или понижение мышечного тонуса, гиперрефлексия, задержка развития, глазодвигательные симптомы. МРТ головного мозга выявляет корково-подкорковую атрофию, перивентрикулярную лейкомаляцию [16].

Гиперкинетическая форма ДЦП и гипербилирубиновая энцефалопатия. В анамнезе у таких пациентов нередко выявляются нарушения перинатального периода (недоношенность, сепсис, ацидоз, резус-конфликт). Психомоторное

развитие происходит с задержкой, отмечаются диффузная мышечная гипотония, выраженные гиперкинезы (атетоз, дистония), может иметь место умеренная спастичность в дистальных отделах конечностей. Когда ребенок начинает ходить, становится очевидными грубая туловищная атаксия и моторная неловкость. Речь дизартрична, наблюдается гиперсаливация. Часты нарушения слуха, эпизоды заведения взгляда вверх. В соматическом статусе встречаются дисплазия эмали зубов, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. На МРТ выявляют изменение сигнала от бледных шаров, субталамических ядер, реже – оград, а также перивентрикулярную лейкомаляцию. Часто встречаются нейросенсорная тугоухость (особенно при гипербилирубиновой энцефалопатии), снижение проведения импульса по данным зрительных вызванных потенциалов [37].

Посттравматическая дистония развивается после травмы головного мозга, чаще в виде гемидистонии. В неврологическом статусе выявляются симптомы, указывающие на очаг повреждения: глазодвигательные нарушения, дизартрия, парезы. На МРТ головного мозга визуализируется одностороннее поражение базальных ядер. Характерна резистентность к медикаментозному лечению. Положительный эффект могут оказывать инъекции ботулинического токсина, при неэффективности показано нейрохирургическое вмешательство [18].

3. Идиопатические двигательные расстройства наследственной этиологии

Первичная (илиопатическая) торсионная дистония. Данное заболевание диагностируется в случаях, когда дистония является единственным клиническим симптомом (за исключением тремора и миоклонуса), отсутствует какая-либо экзогенная причина, а также нет других наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы [9]. В настоящее время общепринятой является классификация первичных дистоний по локусам мутантного гена. Нумерация локусов проводится в хронологическом порядке их открытия (DYT1, DYT 2 и т.д.). К сегодняшнему дню открыты 23 молекулярные формы торсионных дистоний. Некоторые первоначально описанные генетические варианты дистоний в дальнейшем не подтверждены (например, DYT7, DYT13). Не всем формам было присвоено название DYT-локусов: например, подобного обозначения не имеют формы, ассоциированные с генами *SPR* и *CIZ1*, а некоторые хорошо изученные дистонические синдромы классифицируются как особые варианты паркинсонизма [1, 7].

Из всех форм первичной торсионной дистонии в детском возрасте чаще всего проявляются DYT1 и DYT6, причем 25% случаев – до 2 лет; у детей заболевание начинается обычно с дистонии дистального отдела одной из конечности. После дебюта болезнь медленно прогрессирует до генерализованной формы. Для данных форм первичной дистонии характерно отсутствие эффекта от леводопы. При проведении МРТ головного мозга структурных нарушений не выявляется [9, 20].

Миоклонус-дистония (DYT11). Дебют заболевания – с нарушения походки в 12–18 мес. Развивается спонтанный миоклонус на фоне дистонии мышц туловища и плечевого пояса. Симптомы исчезают к подростковому возрасту или остаются до конца жизни. Отмечаются коморбидные нарушения поведения, умеренная интеллектуальная недо-

статочность. В неврологическом статусе часто встречаются тремор и мышечная гипотония. МРТ и ЭЭГ в норме. Заболевание вызвано мутацией в гене *SGCE* [20].

ДОФА-чувствительная дистония (DYT5, синдром Сегавы, дистония-паркинсонизм). Дистония сначала развивается в одной конечности, затем захватывает другую конечность. Характерны дневные колебания двигательных нарушений, улучшение от приема низких доз леводопы. Неврологический статус включает грубые двигательные нарушения, гипокинезию, ригидность, нередко клиническая картина похожа на спастическую диплегию при ДЦП. Основной диагностический тест – назначение леводопы, после которого происходит драматическое улучшение вплоть до полного выздоровления. Нейровизуализация в норме, в биологических жидкостях выявляется снижение метаболитов катехоламинов. При молекулярно-генетическом исследовании у 60% детей обнаруживается гетерозиготная мутация в гене GTP-циклогидролазы 1 (*GCHI*) [6].

Младенческая дистония-паркинсонизм. В периоде новорожденности у детей с данной формой дистонии имеют место возбудимость и срыгивания, задержка психомоторного развития. К 4 мес отмечаются гипомимия, брадикинезия, гипотония, глазодвигательные и пирамидные симптомы. МРТ в норме, в цереброспинальной жидкости выраженное повышение гомованилиновой кислоты [11].

Пароксизмальные дискинезии – это неврологические состояния с разнообразной клинической картиной, характеризующиеся внезапными атаками патологической непроизвольной двигательной активности в мышцах конечностей, туловища, лица, шеи. Различают пароксизмальную кинезигенную дискинезию (ПКД) и пароксизмальную некинезигенную дискинезию (ПНКД).

Первичная пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (DYT9, DYT18) проявляется короткими атаками непроизвольного хореоатетоза, которые возникают при физической нагрузке и не сопровождаются потерей сознания. **Первичная пароксизмальная некинезигенная дискинезия (DYT8)** проявляется непровоцируемыми эпизодами гиперкинезов, которые происходят спонтанно в состоянии покоя или прерывают повседневную двигательную активность. Частота атак с возрастом уменьшается. Неврологический статус между атаками в норме. Заболевание очень трудно заподозрить и диагностировать. МРТ обычно не выявляет каких-либо изменений в веществе мозга. Метаболические тесты не изменены. Единственным диагностическим методом, позволяющим отличить атаку пароксизмальной дискинезии от фокального моторного эпилептического приступа, является запись иктальной ЭЭГ [17]. Медикаментозное лечение подобрать сложно. Поскольку дискинезии являются каналопатиями, могут быть эффективны карбамазепин, нейролептики или леводопа, ацетазоламид [4]. Описана форма **пароксизмальной дискинезии со спастичностью (DYT10)**, которая обычно протекает под маской спастико-гиперкинетической формы ДЦП.

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия. При данной форме дистонии в возрасте около 2 лет дебютируют генерализованные эпилептические приступы (абсансы, тонико-клонические судороги, атонические и миоклонические приступы). Отмечаются эпизоды дистонии в ногах после ходьбы, длительностью не более 15 мин, которые проходят после приема пищи. Характерны очаговые неврологи-

ческие симптомы, хореоатетоз, вегетативные нарушения, альтернирующая гемиплегия. Дети отстают в психоречевом развитии. МРТ головного мозга в норме, на ЭЭГ выявляется генерализованная эпилептиформная активность. Характерна умеренная гипогликемия. Диагноз устанавливается с помощью исследования глюкозы в биологических жидкостях: у пациентов обнаруживается нормальная концентрация глюкозы в крови и низкая – в цереброспинальной жидкости, соотношение глюкозы кровь/цереброспинальная жидкость обычно меньше 0,4. Обнаружение гетерозиготной мутации (или редко, биаллельных мутаций) в гене *SLC2A1* подтверждает диагноз. Лечение осуществляется с помощью кетогенной диеты [20].

Вторичная пароксизмальная дискинезия развивается у детей, перенесших черепно-мозговую травму или нарушение мозгового кровообращения, а также на фоне болезней щитовидной и парашитовидной желез, гипогликемии, гипокальциемии. Помимо атак хореоатетоза могут отмечаться фокальные эпилептические приступы (чаще – фокальные моторные). В неврологическом статусе могут быть очаговые неврологические симптомы, в частности, гемипарез. На ЭЭГ обнаруживается региональная эпилептиформная активность или замедление основного ритма. Изменения на МРТ зависят от этиологии [2, 4].

Альтернирующая гемиплегия детского возраста (АГД) характеризуется повторными приступами транзиторной гемиплегии. Заболевание дебютирует в интервале от рождения до 4 лет жизни (в среднем в 3–5 мес) [40]. АГД является каналопатией. 75% случаев обусловлено мутацией в гене *ATP1A3*, кодирующем субъединицу Na^+/K^+ насоса [31]. Данный ген отвечает также за развитие дистонии-паркинсонизма с ранним дебютом. Остальные случаи приходится на мутации в гене *ATP1A2*, кодирующем альфа 2 субъединицу Na^+/K^+ АТФазы [32] и гене кальциевого ионного канала *CACNA1A*. С мутацией гена *ATP1A2* связана гемиплегическая мигрень 2 типа. Мутация *CACNA1A* вызывает семейную гемиплегическую мигрень 1 типа [25]. Первыми симптомами, как правило, являются пароксизмальные движения глаз – нистагм и периодическое косоглазие. Позже присоединяются эпизоды дистонических атак длительностью от нескольких секунд до нескольких часов. Собственно приступы гемиплегии в большинстве случаев присоединяются к дистоническим атакам и глазодвигательным нарушениям спустя год после дебюта заболевания. Все симптомы обычно унилатеральны (на стороне гемиплегии). Эпизоды гемиплегии могут длиться более одной недели. Частота их варьирует от нескольких в день до одного эпизода за несколько месяцев. Сторона гемиплегии может меняться во время одного приступа, также может отмечаться тетраплегия. Примерно у 50% пациентов наряду с приступами гемиплегии отмечаются эпилептические приступы [40]. В течении АГД выделяют 3 стадии. Для 1-й стадии (1–3 мес жизни) характерны патологические движения глаз и дистония; во 2-й стадии (4 мес – 6 лет) появляются гемиплегические атаки и утрачиваются психомоторные навыки, дебютируют эпилептические приступы. 3-я стадия (после 6 лет) характеризуется стойким неврологическим дефицитом, снижением частоты приступов гемиплегии и дистонических атак [36, 43]. Диагностика основана на критериях J. Aicardi и соавт. (1993) [24]. При данной нозологической форме МРТ головного мозга в норме или выявляет умеренную степень корково-подкорковой атрофии. Интериктальная ЭЭГ в норме, иктальная ЭЭГ (во время приступа гемиплегии) выявляет региональное замедление

ритма. Следует помнить, что у пациентов с АГД нередко отмечаются эпилептические приступы, поэтому видео-ЭЭГ мониторинг является обязательным методом обследования [24]. Препаратом выбора для лечения АГД является блокатор кальциевых каналов флунаризин, который снижает частоту, тяжесть и продолжительность гемиплегических атак у большинства пациентов [24, 36, 41]. Топиромат, нейрелептики неэффективны [43].

Болезнь Пелицуса-Мерцбахера. Тип наследования – Х-сцепленный рецессивный. Заболевание дебютирует на первом году жизни с опсоклонуса, позже проявляются задержка психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония, интенционный тремор. С прогрессированием заболевания нарастают спастичность, атрофия зрительных нервов, появляются дистонические атаки, хореоатетоз. МРТ выявляет диффузное поражение белого вещества полушарий и кортикоспинальных путей. Диагноз подтверждается проведением ДНК-анализа на выявление мутации в гене *GJC2*. Эффективного лечения не существует [14].

Синдром Ретта. Тип наследования – Х-сцепленный доминантный. Отмечаются патогномичные стереотипии («мытьё рук»), аутизм с умственной отсталостью, туловищная атаксия и апраксия, дистонические гиперкинезы, микроцефалия. Характерны неэпилептические эпизоды апноэ продолжительностью 1–2 мин, сопровождающиеся цианозом и иногда обмяканием тела. Возможно развитие эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими, фокальными, миоклоническими приступами, часто имеющей фармакорезистентное течение. Заболевание протекает с медленным неуклонным регрессом психических функций. На ЭЭГ характерна эпилептиформная активность, усиливающаяся во время ночного сна. При нейрорезультативной визуализации выявляется лобно-височная атрофия. К заболеванию приводят мутации в гене *MECP2*, возможна прямая ДНК-диагностика [20].

4. Наследственные болезни обмена, протекающие с двигательными нарушениями и эпилепсией

Органические ацидурии и аминокислотурии сопровождаются повышенной экскрецией органических кислот с мочой из-за нарушения катаболизма. Характерен нормальный перинатальный анамнез. Манифестация – в возрасте от 1 нед до 1 года жизни в виде метаболического криза, нарушений вскармливания, рвоты, нарушения сознания, судорог, изменения мышечного тонуса. После кризов часто отмечается регресс приобретенных навыков, развитие клиники детского церебрального паралича. При дебюте у детей старше 1 года клиническая картина характеризуется явлениями аутизма, туловищной атаксией, дистонией, эпилепсией. Диагностика: определение уровня органических кислот мочи с помощью тандемной масс-спектрометрии крови. Специфическое лечение: диета с ограничением аминокислот (низкобелковая диета), метаболические препараты, витаминотерапия [12, 42].

Глютаровая ацидурия 1 типа. Выделяют два основных типа течения болезни: с острым/«энцефалитоподобным» началом и подострым/доброкачественным течением, которое «маскирует» клинику спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. В неврологическом статусе выявляются макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, торсионная дистония, хореоатетоз, эпилепсия. В биологических жидкостях (моча и кровь) повышаются

концентрации глютаровой, 3-ОН-глютаровой кислот и глутарилкарнитина. МРТ/КТ: увеличение субарахноидальных пространств в виде лобно-височной атрофии, гиподенсивность (КТ) или гиперинтенсивность (МРТ) хвостатого ядра и скорлупы, хроническая субдуральная гематома. Патогенетическая терапия включает специализированное лечебное питание, диетотерапию, назначение L-карнитина и рибофлавина. Препараты вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии должны применяться крайне осторожно, поскольку она связывает левокарнитин.

Метилмалоновая ацидемия. Заболевание характеризуется метаболическими кризами с развитием упорной рвоты, дегидратации, сонливости, дыхательных нарушений. В неврологическом статусе отмечаются гипотония мышц, задержка психомоторного развития, дистонические атаки, туловищная атаксия, эпилепсия. Часто обнаруживаются поражение почек по типу тубулоинтерстициального нефрита, кардиомиопатия, эритематозный дерматит, катаракта. МРТ выявляет инфаркты в базальных ядрах (бледный шар, черное вещество, красные ядра), диффузную атрофию коры. Диагностика основана на выявлении повышения метилмалонил- и пропионилкарнитинов и анализе уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина в крови. Лечение включает специфическую диету, назначение левокарнитина и глицина, кофакторную терапию витамином B12.

Лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи) часто дебютирует с первой недели жизни в виде отказа от еды, повторной рвоты, судорог, летаргии, характерны регресс психомоторного развития, мышечная дистония, стереотипии по типу «педалирования» или «боксования». В некоторых случаях болезнь манифестирует позже с периодической атаксией. Моча и пот имеют специфичный сладкий запах. Диагностика: повышение лейцина, изолейцина, валина в крови и их метаболитов в моче (часто только в период кризов). Пациентам назначается низкобелковая диета, тиамин, в некоторых случаях проводится трансплантация печени.

Гомоцистинурия. Для заболевания характерны нарушения зрения (косоглазие, катаракта, глаукома, миопия, подвывих хрусталика, астигматизм), скелетные деформации (марфаноподобный фенотип, остеопороз), сосудистые нарушения (тромбозы), поражения головного мозга вследствие повторных нарушений мозгового кровообращения, поведенческие расстройства, эпилепсия, торсионная дистония. Диагностика проводится путем определения повышения уровня гомоцистина и метионина в крови. В лечении используют пиридоксин, бетаин, диету со снижением содержания метионина.

Митохондриальные энцефаломиопатии (МЭ). Характерны гипотония, задержка развития, нейросенсорная тугоухость, системные нарушения, повышение лактата и пирувата в крови и ликворе. МРТ и КТ выявляют задержку миелинизации, кальцификацию базальных ядер, лейкоэнцефалопатию с кистами или постинсультными повреждениями, симметричные участки патологического сигнала в белом веществе, корково-подкорковую атрофию. Генетические анализы позволяют обнаружить мутации митохондриальной ДНК [12, 42].

Синдром Ли. В большинстве случаев манифестация приходится на первые годы жизни. Заболевание проявляется

синдромом мальабсорбции (рвота, недостаточная прибавка в весе, слабость сосания, нарушения глотания) и ДЦП-подобной клинической картины в виде мышечной гипотонии, дистонических атак, туловищной атаксии, эпилепсии, как правило, с миоклоническими приступами, регресса навыков. На МРТ выявляются билатеральные некрозы в области подкорковых ядер, таламуса, моста, продолговатого мозга, спинного мозга. ЭМГ определяет снижение скорости проведения по периферическим нервам.

GM1-ганглиозидоз. В первые месяцы жизни отмечаются плохой аппетит и недостаточная прибавка в весе, мышечная гипотония и малая активность ребенка, повышенная сонливость, отечность лица и конечностей, гепатоспленомегалия. Часто встречаются кардиомиопатия, миопатия, мальабсорбция, дорсолюмбальный сколиоз, бронхопневмония. Характерно постепенное формирование спастического тетрапареза, дистонии, стартл-рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, корковой глухоты и слепоты, развивается эпилепсия. В терминальной стадии формируется дещеребрационная ригидность. У 50% больных наблюдаются вишнево-красные пятна на глазном дне в области желтого пятна. МРТ выявляет диффузную гипомиелинизацию и повышение интенсивности сигнала в базальных ядрах. Подтверждением диагноза служит повышение в моче галактоолигосахаридов и незначительное повышение кератансульфата. При исследовании биоптата костного мозга, печени выявляются «пенистые клетки». Лечение симптоматическое.

Инфантильный GM2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса и Сандхоффа). Характерны утрата приобретенных навыков и интереса к окружающему, усиление рефлекса Моро, нарушения зрения, гипотония мышц туловища, спастика в конечностях, гиперрефлексия, фармакорезистентная эпилепсия. В соматическом статусе отмечаются гепатоспленомегалия и деформация костей. Диагностика: при офтальмоскопии выявляют макулодистрофию по типу «вишневой косточки»; на МРТ – повышение сигнала от базальных ядер и белого вещества, снижение сигнала от таламуса, позже – атрофия коры, расширение борозд, вентрикуломегалия. Для установления диагноза проводится исследование бета-гексозаминидазы А и В в лейкоцитах (характерно снижение активности), а также биопсия кожи, конъюнктивы, слизистой прямой кишки с определением мембранных цитоплазматических телец. Лечение не разработано.

Метахроматическая лейкодистрофия. Заболевание дебютирует с гипотонии мышц конечностей, атаксии, отсутствия сухожильных рефлексов, нарушения психоречевого и моторного развития. Позже появляются спастическая нижняя параплегия, нистагм, нарушение поведения, дистонические атаки. Диагностика основывается на характерных данных МРТ в виде очаговых изменений перивентрикулярного белого вещества с последующим формированием «тигроидного паттерна». В цереброспинальной жидкости выявляют высокий уровень белка, на ЭНМГ – снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Основным методом подтверждения диагноза является определение активности арисульфатазы в лейкоцитах крови. В настоящее время не разработано эффективного лечения заболевания. Проводится трансплантация гемопоэтических клеток.

Болезнь Ниманна-Пика, тип С, D. Заболевание проявляется затяжной желтухой новорожденных, гепатоспленомега-

лией. В неврологическом статусе выявляются туловищная атаксия, гипердинамический синдром, задержка психоречевого развития, ранняя деменция, мышечная дистония, гиперкинезы. Патогмоничны эпизоды катаплексий во время смеха, паралич взора вверх. Характер изменений на МРТ включает в себя корково-подкорковую атрофию, атрофию мозжечка, перивентрикулярную лейкопатию. Лабораторная диагностика основана на обнаружении снижения активности сфингомиелиназы в лейкоцитах, а в биопсийном материале печени или селезенки – сфингомиелина. Для болезни Ниманна-Пика тип С разработано специфическое лечение – препарат миглустат (ингибитор синтеза глико-финголипидов).

Нейрональные цероидные липофусцинозы проявляются фармакорезистентными миклокус-эпилепсиями, нарушением зрения, тетрапарезом, дистоническими атаками, хореоатетозом, миоклонусом, полиневритическим синдромом, стереотипиями, симптомами аутизма. МРТ обнаруживает корково-подкорковую атрофию, атрофию мозжечка. ЭЭГ выявляет потерю аттенуации при открывании глаз, сглаживание «веретён сна», высокоамплитудные затылочные спайки при фотостимуляции на низких частотах (2–4 Гц). Для подтверждения диагноза определяют активность фермента пальмитоилпротеинтиозстеразы в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов, также проводят молекулярно-генетические исследование. Лечение – только симптоматическое.

Синдром Жакена – относится к нарушениям гликозилирования [12, 42]. Для заболевания характерен мульти-системный характер поражения (вовлечение печени, почек, костно-мышечной системы, перикарда, нервной системы). Выявляются краниофациальные дизморфии (изменение кожи по типу «талового сала» или шагреневой кожи), задержка физического и психомоторного развития, мышечная гипотония, экстрапирамидные расстройства (торсионная дистония, хореоатетоз), косоглазие, эпилепсия, туловищная атаксия. В ряде случаев развиваются инсультподобные эпизоды с угнетением сознания до сопора и комы. Для поздних стадий характерно появление кифосколиоза, симптомов преждевременного старения. Нейровизуализация выявляет атрофию моста, мозжечка, инфаркты головного мозга, преимущественно в височных долях. Отмечается снижение скорости проведения импульса по данным ЭНМГ. Для заболевания характерны изменения в гормональном профиле: повышение пролактина, соматотропного и фолликулостимулирующего гормонов, инсулина. Основными методами подтверждения диагноза являются анализ сывороточного трансферрина (изофокусирование) и методы ДНК-анализа (мутации гена *PMM2* на хромосоме). Эффективных методов лечения не разработано, проводится симптоматическая терапия.

Нарушения обмена металлов – включают болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) и [14] и пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию. При БВК имеет место нарушение метаболизма меди, приводящее к накоплению металла в ЦНС и внутренних органах. В клинике наблюдаются поражение печени, экстрапирамидные симптомы (дистония, мышечная ригидность, тремор, хореоатетоз, баллизм), психические нарушения, реже развивается эпилепсия. Диагностика основывается на выявлении снижения уровня церуллоплазмينا в крови, повышения экскреции меди с мочой, патогномичным признаком является обнаружение кольца Кайзера-Флейшера при офтальмо-

скопии. Патогенетическое лечение – пожизненный прием D-пеницилламина. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация проявляется задержкой моторного и речевого развития, прогрессирующими нарушениями походки и мелкой моторики, дистоническими атаками. Позднее присоединяется хореоатетоз, развиваются дизартрия, пирамидная недостаточность, мышечная ригидность. В диагностике важна нейровизуализация, которая выявляет характерный признак – «глаза тигра» (накопление железа в базальных ганглиях вокруг некротизированного бледного шара). При офтальмоскопии часто встречается пигментный ретинит. Основным методом подтверждения диагноза является анализ гена *PANK2*. Специфическое лечение не разработано.

Нарушение обмена пуриновых оснований – синдром Леша-Нихана [15]. Характеризуется поведенческими нарушениями (агрессия и аутоагрессия, стереотипии, повреждение собственных частей тела), задержкой физического и психомоторного развития, гипотонией, дистоническими атаками. Заболеванию сопутствуют артриты, мочекаменная болезнь, уратурия, оранжевые кристаллы мочевой кислоты. В анализах крови отмечается повышенный уровень мочевой кислоты. Для диагностики проводится поиск мутаций в гене *HPRT*. В лечении используется аллопуринол, однако его применение, как правило, не уменьшает выраженность неврологического дефицита.

5. Дистоническая буря (*status dystonicus*)

Дистоническая буря – редкое осложнение течения дистонии, является жизненно угрожающим состоянием. Характеризуется постоянными дистоническими атаками, следующими одна за другой практически без перерыва. Этиология различна: к дистонической буре склонны торсионная дистония 1 типа (*DYT1*), пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, к данному состоянию могут приводить сбои в работе баклофеновой помпы, медикаментозные препараты, в т.ч. применяемые для лечения дистонии [21, 34, 35, 38, 44]. Характерно развитие неконтролируемой гипертермии (нередко приводящей к смерти в течение нескольких часов), метаболических нарушений и рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью. Диагноз является клиническим. Для исключения эпилептического статуса проводят видео-ЭЭГ-мониторинг [8]. Лечение осуществляется в отделении реанимации: внутривенное введение бензодиазепинов, препаратов для общей анестезии (например, тиопентала) [34, 35]. В некурабельных случаях альтернативным методом лечения является нейрохирургическое вмешательство (установка баклофеновой помпы или глубокая стимуляция внутренней части бледного шара) [35, 44].

6. Другие сходные состояния

Синдром Сандифера – сгибание шеи, спины, опистотонус, сочетающиеся с гастроэзофагальным рефлексом и грыжей пищевода. Заболевание часто дебютирует в возрасте

до 1 года жизни, проявляясь гиперкинезами после приема пищи. Отмечаются трудности при глотании, неврологический статус в норме. Точная распространенность неизвестна, но у детей с гастроэзофагальным рефлюксом синдром Сандифера встречается в 7,9% случаев, а по отношению ко всем неэпилептическим пароксизмам у детей до 5 лет синдром Сандифера составляет 15%. В большинстве случаев хирургическое лечение рефлюкса приводит к полному купированию пароксизмов. У остальных пациентов требуется лечение блокаторами дофаминовых рецепторов и препаратами с антикомпульсивным действием [5].

Стереотипии – механические повторения одних и тех же движений, жестов, поз, слов и оборотов речи, наблюдаемые преимущественно при психических заболеваниях. Стереотипии могут быть очень разнообразны: гримасы (вытягивание рта в хоботок, наморщивание лба и бровей, беспричинная улыбка), различные движения руками (поглаживание по лицу, махание, похлопывание и др.), своеобразные позы и походка (покачивание туловища, кружение на одном месте), стереотипное повторение бессмысленных слов и фраз. Психологическим условием возникновения стереотипий, по мнению Е. Блейлера, является «понижение внимания и психической активности, когда бессознательное выходит из-под контроля сознания и воли». Стереотипии могут наблюдаться и у здоровых людей во время задумчивости или при волнении, а также у здоровых детей до 1 года как этап формирования моторики. Стереотипии длятся несколько минут, повторяясь неоднократно в течение дня, однотипны (что отражено в названиях), провоцируются стрессом, волнением, раздражением и возбуждением. Часто сочетаются с аутизмом, синдромом гиперактивности, обсессивно-компульсивным расстройством и тиками [3]. *Первичные (транзиторные) стереотипии* возникают у детей от 6 мес до 2–3 лет. Неврологический статус и развитие в норме. Лечение не требуется. *Вторичные стереотипии* характерны для таких состояний, как аутизм, синдром Аспергера, первазивное расстройство, синдром Ретта, умственная отсталость, сенсорная депривация, глухота/слепота, наследственные болезни обмена (болезнь Леша-Нихана), генетические синдромы, опухоли, прием психостимуляторов, нейролептиков, последствие нейроинфекции, травмы, психические расстройства (шизофрения, кататония, истерия).

Заключение

У детей младшего возраста дистонические гиперкинезы могут входить в структуру многих синдромов, которые имеют различные этиологические факторы, прогноз и лечение. Это требует применения всего спектра обследований, включающего проведение методов нейровизуализации, продолженного видео-ЭЭГ мониторинга, генетических исследований с целью уточнения диагноза [8]. Для правильной диагностики надо также помнить о других различных пароксизмальных состояниях детского возраста, клинически отличать их в зависимости от сопутствующих неврологических симптомов с учетом возрастных особенностей.

Список литературы

1. *Артемьев Д.В.* Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 6–11.
2. *Белоусова Е.Д.* Пароксизмальные дискинезии – актуальная проблема детской неврологии. Росс. вестник перинатол. и педиатр. 2006; 4: 47–52.
3. *Блейлер Е.* Руководство по психиатрии. М.: Изд-во Независимой психиатрической ассоциации, 1993.
4. *Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Пилюя С.В. и др.* Пароксизмальные дискинезии. Леч. врач. 2006; 5: 22–27.
5. *Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А. и др.* Синдром Сандифера под «маской» кривошеи: клиническое наблюдение. Педиатрия. 2009; 3: 144–147.
6. *Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., Гриню Л.П.* Дофа-зависимая дистония (болезнь Сегавы). Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009; 8: 73–76.
7. *Залылова З.А.* Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013; 3: 85–89.
8. *Зыков В.П., Айвазян С.О., Бегашева О.И., Зыков Е.В.* Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей. В кн.: Эпилептология в медицине XXI века (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М.: Изд-во ЗАО «Светлица», 2009: 145–151.
9. *Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А.* Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2000; 8: 60–66.
10. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.* Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011.
11. *Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н.* Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клинич и эксперим. неврол. 2013; 2: 55–62.
12. *Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С.* Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтера, 2011.
13. *Окунева И.В., Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Нестеровский Ю.Е.* Доброкачественный пароксизмальный тортиколис младенчества. Русский журн. детской неврол. 2013; 2: 41–46.
14. *Петрухин А.С.* Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004.
15. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.Ю. и др.* Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. Мед. генетика. 2010; 9: 41–48.
16. *Семенова К.А.* Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007.
17. *Столбова Е.А.* Использование пролонгированной записи электроэнцефалографии в диагностике пароксизмальной дистонии. Вятский мед. вестн. 2012; 2: 35–38.
18. *Томский А.А., Шабалов В.А., Декопов А.В. и др.* Результаты двусторонней электростимуляции медиального сегмента бледного шара при торсионной дистонии. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М.: ООО Диалог, 2008: 230–235.
19. *Ходжаева Л.Ю., Ходжаева С.Б.* Дифференциальная диагностика кривошеи у детей первого года жизни. Травматол. и ортопед. России. 2011; 3: 68–72.
20. *Albanese A., Jankovic J.* Hyperkinetic movement disorders: differential diagnosis and treatment. Wiley-Blackwell, 2012.
21. *Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S. et al.* Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. Childs Nerv. Syst. 2002; 18: 522–525.
22. *Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al.* The pathophysiological basis of dystonias. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 222–234.
23. *Bressman S.B.* Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Adv. Neurol. 2004; 94: 101–107.
24. *Bourgeois M., Aicardi J., Goutieres F.* Alternating hemiplegia of childhood. J. Pediatr. 1993; 122: 673–679.
25. *de Vries B., Stam A.H., Beker F. et al.* CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. Cephalalgia. 2008; 28: 887–891.
26. *Fahn S.* Concept and classification of dystonia. Adv. Neurol. 1988; 50: 1–8.
27. *Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B.* Classification and investigation of dystonia. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds.) Movement Disorders 2. London: Butterworths. 1987: 332–358.
28. *Fernandez-Alvarez E., Aicardi J.* Movement disorders in children. ICNA, 2001.
29. *Guerrini R., Belmonte A., Carrozzo R.* Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: a benign transient dystonia with autosomal dominant. Brain Dev. 1998; 20: 116–118.
30. *Gottlob I., Wizov S.S., Reinecke R.D.* Spasmus nutans. A long-term follow-up. Invest. Ophthalmol. & Visual Science. 1995; 36: 2768–2771.
31. *Heinzen E.L., Swoboda K.J., Hitomi Y. et al.* De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. Nat. Genet. 2012; 44: 1030–1034.
32. *Kanavakis E., Xaidara A., Papathanasiou-Klontza D. et al.* Alternating hemiplegia of childhood: a syndrome inherited with an autosomal dominant trait. Dev. Med. Child Neurol. 2003; 45: 833–836.
33. *Leigh R.J., Zee D.S.* The neurology of eye movements. 3rd ed. Oxford Univ. Press, 1999.
34. *Manji H., Howard R.S., Miller D.H. et al.* Status dystonicus: the syndrome and its management. Brain. 1998; 121: 243–252.
35. *Mariotti P., Fasano A., Contarino M.F. et al.* Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. Mov. Disord. 2007; 22: 963–968.
36. *Mikati M.A., Kramer U., Zupanc M.L. et al.* Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and longterm outcome. Pediatr. Neurol. 2000; 23: 134–141.
37. *Nickisch A., Massinger C., Ertl-Wagner B., von Voss H.* Pedaudiologic findings after severe neonatal hyperbilirubinemia. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2009; 266: 207–212.
38. *Opal P., Tintner R., Jankovic J. et al.* Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. Mov. Disord. 2002; 17: 339–345.
39. *Ouvrier R.A., Billson F.* Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. J. Child Neurol. 1988; 3: 177–180.
40. *Panagiotakaki E., Gobbi G., Neville B. et al.* Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. Brain. 2010; 133: 3598–3610.
41. *Silver K., Andermann F.* Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. Neurology. 1993; 43: 36–41.
42. *Singer H.S., Mink J.W., Gilbert D.L., Jankovic J.* Movement disorders in children. Saunders Elsevier, 2010.

43. Sweney M.T., Silver K., Gerard-Blanluet M. et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123: 534–541.

44. Zorzi G., Marras C., Nardocci N. et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord*. 2005; 20:1194–1200.

Dystonic hyperkinesias in children of early childhood

М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Илина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова, С.В. Михайлова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia);

Russian Children's Clinical Hospital, the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Keywords: dystonia, early childhood, genetic heterogeneity, diagnosis, MRI, video EEG monitoring.

Dystonic hyperkinesias in children of early childhood may be involved in the structure of many syndromes that have different etiological factors, prognosis, and treatment. This review presents various clinical types of dystonias: benign idiopathic forms of dystonia with onset in the first year of life, dystonic syndromes associated with residual damage to the nervous system, hereditary idiopathic dystonias, symptomatic dystonias, and also some

similar conditions. Diagnosing of dystonia in children requires the use of a wide range of examinations, including neuroimaging, continuous video EEG monitoring, and genetic studies. The differential diagnosis of dystonias in children is carried out with different paroxysmal conditions of childhood that can be of epileptic and non-epileptic nature.

Контактный адрес: Бобылова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки». 115211, Москва, Борисовские пруды, д. 13, корп. 2. Тел./факс: +7 (495) 983-09-03; e-mail: Mariya_bobylova@mail.ru;

Какаулина В.С. – врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Илина Е.С. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Некрасова И.В. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Печатникова Н.Л. – асс. каф. нервных болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Михайлова С.В. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Миронов М.Б. – врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Мухин К.Ю. – рук. клиники ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки».

Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца

С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Н.М. Галева, В.В. Забненкова А.В. Поляков

АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) – аутосомно-доминантное заболевание, связанное с экспансией тринуклеотидных СТГ-повторов в гене миотонинпротеинкиназы (DMPK). Клинически ДМ1 проявляется сочетанием миотонии, прогрессирующей атрофии скелетной мускулатуры и полисистемным характером поражения, тяжесть которых коррелирует с длиной СТГ-тракта. Для ДМ1 характерна антиципация, проявляющаяся утяжелением и более ранним дебютом болезни в каждом последующем поколении, особенно при наследовании от клинически больных матерей. На примере клинического наблюдения семьи с двумя случаями развернутых форм ДМ1 показана необходимость проведения клинического, электромиографического и молекулярно-генетического исследований всем родственникам первой степени родства (родители, сибсы, дети) для корректного прогноза заболевания и проведения медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: дистрофическая миотония 1-го типа, ген *DMPK*, экспансия СТГ-повторов, антиципация, миотонические разряды, декремент амплитуды М-ответа.

Дистрофические миотонии (ДМ) – группа наследственных мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, клинически проявляющихся сочетанием миотонии и прогрессирующей атрофии скелетной мускулатуры, полисистемным характером поражения и выраженным клиническим полиморфизмом. В настоящее время на основании клинической картины и молекулярно-генетической природы выделяют две формы ДМ, обозначаемые как ДМ 1-го и 2-го типов. В 2004 г. I. Le Ver et al. предложили выделять также ДМ 3-го типа [21], однако год спустя в оригинальной семье был верифицирован диагноз болезни Педжета с установлением характерной мутации в гене *VSP* (локус 9p13.3), после чего ДМ3 была исключена из классификации [29].

ДМ 1-го типа (атрофическая миотония Россолимо-Штейнерга-Баттена-Куршмана) – самая распространенная форма ДМ, средняя частота составляет 1:8000 населения [25]. Клиническая картина этой аутосомно-доминантной болезни включает: миотонический тип нарушения движений, миодистрофию с характерным распределением амиотрофий (мышц лица, шеи и дистальных мышц конечностей) и разнообразную внешнемышечную симптоматику (ранняя катаракта, эндокринные проявления, вегетативные расстройства, нарушения сердечного ритма и проводимости, а также изменение личности – апатия, безынициативность) [10, 18]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в 3'-нетранслируемом регионе гена *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных СТГ-повторов [17]. Такой тип мутаций по типу экспансии тринуклеотидных повторов типичен для ряда неврологических заболеваний [5, 19]. В большинстве случаев при наследовании болезни от матери имеет место антиципация – утяжеление и более ранний дебют заболевания в ряду поколений, иногда даже с рождения, что связано

с увеличением числа копий СТГ-повторов в нисходящих поколениях [8, 9]. Однако в редких случаях заболевание прогрессирует при передаче по отцовской линии; описаны случаи врожденной дистрофической миотонии 1-го типа при наследовании от отцов [14].

Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение семьи с ДМ1, обследованной в медико-генетической консультации Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра. Электронейромиография (ЭНМГ) и игольчатая электромиография (ЭМГ) проведены в диагностическом центре «Диагностика плюс» на приборе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ). Игольчатая ЭМГ проводилась концентрическим игольчатым электродом с большеберцовой мышцы. Спонтанную активность регистрировали при полном расслаблении мышцы. Для набора 20 потенциалов двигательной единицы (ПДЕ) использовался стандартный MultiMUP-анализ. Рассчитывались средние длительности и амплитуда ПДЕ, число полифазных ПДЕ. С целью выявления декремента амплитуды М-ответа была проведена ритмическая стимуляция (РС) с *n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)* по стандартному встроеному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды и площади М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывался в процентах. Все расчеты при ЭНМГ-исследовании проводились с использованием встроженных в протокол нормативных таблиц и формул. Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН пяти членам семьи (пробанду, его двоюродному брату с выраженными проявлениями ДМ1 и 3-м членам семьи без клинических проявлений (рис. 1).



рис. 1: Обследованная семья с ДМ1.
А – родословная семьи К. Обозначения родословной: + – клинически осмотренные и генотипированные члены семьи с установленной экспансией тринуклеотидных повторов (СТG)_n >50 в гене *DMPK*; заштрихованные фигуры – больные члены семьи; незаштрихованные фигуры – здоровые члены семьи; N – клинически здоровые носители мутации; перечеркнутые фигуры – умершие члены семьи;
Б – пациентка М., 33 года (III:5), асимптомный носитель мутантного гена;
В, Г – пациент Е., 33 лет (III:3), хорошо видны птоз, гипотрофии *m. temporalis*, *m. masseter*, *m. sternocleidomastoideus*, мышц предплечий, лобное облысение;
Д – пробанд П., 21 год (III:7).

Больной П., 21 год (III:7 на родословной на рис. 1А), работает установщиком наружной рекламы. Направлен в медико-генетическую консультацию неврологом с предположительным диагнозом «миотония Томсена». Предъявлял жалобы на непродолжительные спазмы и затруднения при первых движениях при разжимании сжатых пальцев в кулак и легкую скованность в языке в начале речи (фото пробанда на рис. 1Г).

Анамнез. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания отметил с 17 лет, когда обратил внимание на затруднение при разжимании кистей после покоя. Миотония в кистях медленно нарастала, с 20 лет появились смазанность и нечеткость речи в начале разговора, с 21 года – непостоянные миотонические задержки в мышцах голени.

Неврологический статус. Контактен, эмоционально сохранен. Легкая гипотрофии жевательных мышц, умеренная гипотрофия грудино-ключично-сосцевидных мышц, выраженные миотонические феномены в жевательных мышцах. Круговые мышцы глаз интактны. Достаточно развита скелетная мускулатура. Сила не снижена (кистевая динамометрия – 48 кг). Сухожильные рефлексы с рук живые, равномерные, коленные и ахилловы – не вызываются. Выраженная активная миотония в кистях, которая полностью проходит после 3–5 повторных форсированных сжиманий кисти в кулак (феномен «врабатывания»). ПеркуSSIONных миотонических феноменов с мышц конечностей нет. Чувствительных и координаторных нарушений не выявлено.

Биохимический анализ крови: креатинкиназа – 121 ед/л (норма – 30–180 ед/л).

ЭНМГ: Скорость проведения импульсов (СПИ) по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не нарушена. При РС выявлен декремент амплитуды М-ответа (30,0%), площади М-ответа (57,1%).

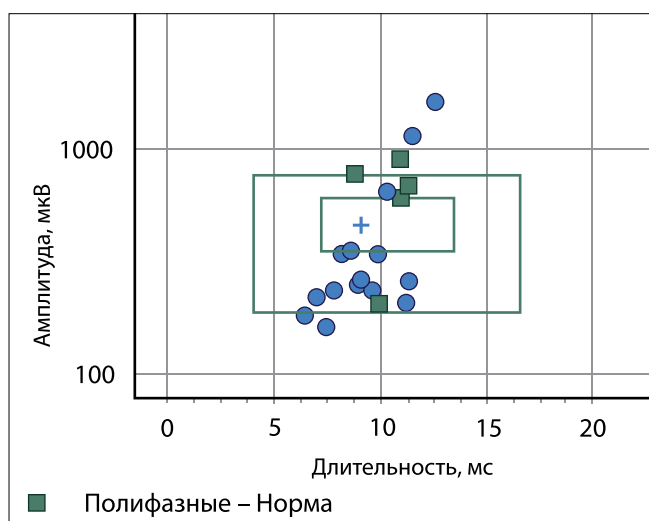
ЭМГ: выявлена спонтанная активность в виде единичных миотонических разрядов, средняя продолжительность трех типичных миотонических разрядов составила 3870 мс. Средняя амплитуда и длительность ПДЕ находилась в пределах нормальных значений (рис. 2А), однако установлена тенденция к уменьшению средней длительности ПДЕ до 9,5 мс (норма 10,3 мс) и увеличению числа полифазных ПДЕ до 25 %.

Мать пробанда, 59 лет (II:5 на рис. 1А), считает себя здоровой, проходит диспансеризацию по месту жительства.

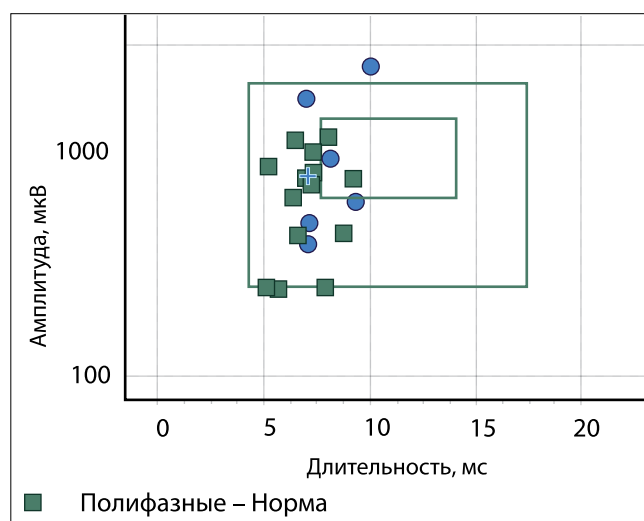
Отец пробанда, 66 лет (II:3), отслужил срочную службу в армии, до 28 лет занимался гиревым спортом, получил спортивный разряд. Клинически здоров, атлетически сложен, при неврологическом осмотре атрофий и миотонии в скелетной мускулатуре не выявлено, кистевым динамометром выжимает 44 кг.

Двоюродная сестра по линии отца, 33 года (III:5), развивалась в соответствии с возрастом. Имеет двух здоровых дочерей. При неврологическом обследовании миотонии и другой симптоматики не выявлено (кистевая динамометрия – 28 кг). Имеет хорошо развитую скелетную мускулатуру (рис. 1Б).

Двоюродный брат по линии отца, 33 лет (III:3), с типичной клинической картиной ДМ1. В настоящее время частный предприниматель. Обратился с жалобами на слабость в кистях и стопах, затруднения при ходьбе из-за свисания левой стопы; выраженные длительные спазмы при первых движениях в кистях. Рос и развивался в соответствии с возрастом, отслужил срочную службу в армии. Дебют заболевания с 24 лет со скованности первых движений в пальцах рук после покоя. С 26 лет появилась слабость в кистях – при подъеме «привычных» тяжелых предметов разжимались пальцы, через 4 года появилась слабость в ногах – левая стопа при ходьбе цеплялась за пол. Заболевание протекает с прогрессированием, стал спотыкаться и периодически падать при ходьбе; на консультацию к генетику был направлен с предположительным диагнозом «болезнь Шарко-Мари-Туса» (рис. 1В, Г). При осмотре: типичные проявления ДМ1 в виде лобно-височного типа облысе-



А



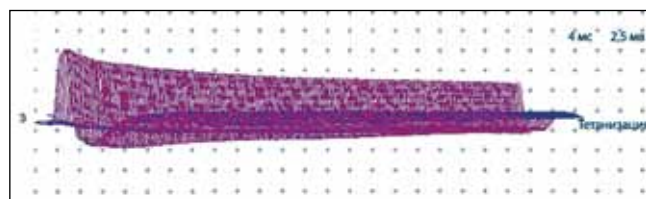
Б

рис. 2: Гистограммы распределения длительности и амплитуды ПДЕ при игольчатой ЭМГ с правой *m. tibialis anterior* у пробанда П., 21 года (А), и его двоюродного брата Е., 33 лет (Б).

А – нормальная средняя длительность ПДЕ и увеличение числа полифазных ПДЕ до 25%; отдельные ПДЕ имеют двухфазное распределение: одна группа с тенденцией к укорочению длительности и снижению амплитуды ПДЕ, другая группа с нормальной длительностью и увеличением амплитуд ПДЕ;

Б – значительное уменьшение средней длительности ПДЕ и увеличение числа полифазных ПДЕ до 70%; гистограмма смещена влево от нормального распределения, отдельные ПДЕ имеют двухфазное распределение по амплитуде, но все с укорочением длительности.

ния, полуптоза век, гипомимии. Отмечаются гипотрофии лицевой и жевательной мускулатуры, гнусавый оттенок голоса, слабость круговых мышц глаз и рта, жевательной мускулатуры, грудино-ключично-сосцевидных мышц, легкая гипотрофия мышц кистей и перонеальной группы мышц. Умеренно выраженная активная миотония в жевательных мышцах. Выраженная активная миотония в кистях с незначительным феноменом «вратывания». При ударе молоточком по дельтовидным мышцам образуется миотоническая «ямка», сохраняющаяся в течение 1–2 с. Снижена сила до 2 баллов в кистях (кистевая динамометрия – 5 кг), подошвенных и тыльных сгибателях стоп до 2 баллов слева и 3 баллов справа (походка по типу «степпажной»), в проксимальных отделах конечностей сила до 4–5 баллов. Сухожильные рефлексы с бицепсов равномерные, низкие; аrefлексия карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов.



Частота, Гц	50,0
Количество стимулов	200
Амплитуда базы, мВ	11,9
Декремент амплитуды, %	47,9
Декремент площади, %	50,8
Стимулы, мА	30
Стимулы, мс	0,2

рис. 3: График и таблица параметров декремента М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции у больного Е., 33 лет.

Биохимический анализ крови: повышение креатинкиназы до 324 Е/л (30–150), при нормальных показателях АСТ, АЛТ и креатинина.

ЭНМГ: СПИ по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не нарушена. Снижение амплитуд М-ответа с *m. extensor digitorum brevis* при стимуляции малоберцовых нервов до 1,5 мВ справа и 0,6 мВ слева. При РС выявлен декремент амплитуды М-ответа (47,9%), площади 50,8 % (рис. 3).

ЭМГ (рис. 2Б, 4): выявлена бурная спонтанная активность в виде множественных миотонических разрядов, средняя продолжительность трех типичных разрядов составила 1530 мс. Средняя длительность ПДЕ значительно укорочена до 7,3 мс (норма 11,0 мс) с увеличением числа полифазных ПДЕ до 70%. Средняя амплитуда ПДЕ – 400 мкВ (норма 475 мкВ).

КТ мышц ног (рис. 5): с двух сторон установлены дистрофические изменения с замещением мышечной ткани жировой в нижней порции *m. gluteus maximus*, *m. vastus intermedius*, задней группе мышц голени и *m. extensor digitorum longus*, более выраженные слева.

Дядя по отцу (отец больного двоюродного брата), 63 года (II:1), успешно занимался фехтованием в молодости. Кли-

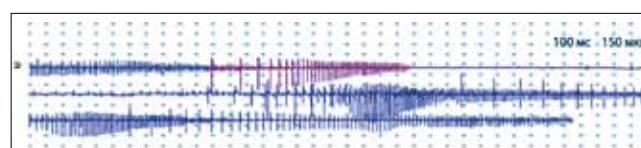


рис. 4: Графики миотонических разрядов при исследовании спонтанной активности у больного Е., 33 лет: множественные миотонические разряды длительностью более 1 с.

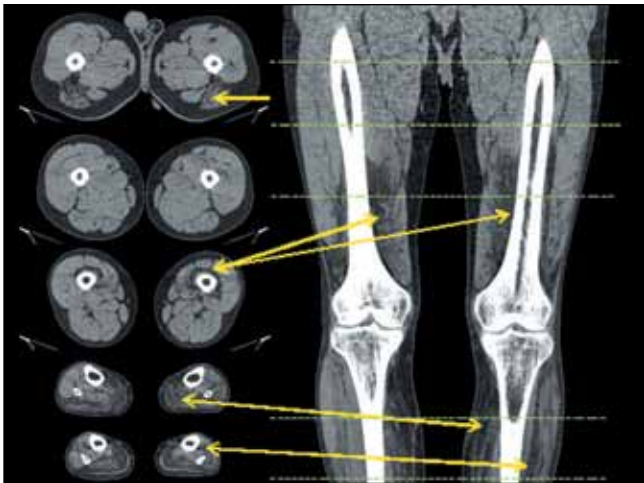


рис. 5: Рентгеновская КТ мышц бедер с захватом голеней у больного Е., 33 лет. Справа на рисунке представлен продольный срез, слева – поперечные срезы, которые соответствуют горизонтальным штриховым линиям на правом рисунке. Стрелками обозначены селективные дистрофические изменения с замещением мышечной ткани жировой.

нически здоров. При неврологическом осмотре атрофий и миотонии в скелетной мускулатуре не выявлено, имеет хорошо развитую скелетную мускулатуру, кистевая динамометрия – 42 кг. Наблюдается у кардиолога с неполной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Клинико-генеалогические данные, возраст дебюта, аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, результаты ЭНМГ и КТ-исследования мышц послужили основанием для проведения в данной семье ДНК-анализа с исследованием гене *DMPK*, отвечающего за развитие ДМ1. У пяти членов семьи (см. рис. 1Д) установлено носительство мутации в виде увеличения числа копий тринуклеотидных СТГ-повторов более 50 (норма <30) в гене *DMPK*.

Обсуждение

Диагностика ДМ1 в развернутой стадии заболевания, когда клиническая картина представлена полным набором симптомов, не представляет затруднений для невролога. Однако в дебюте заболевания, когда еще отсутствуют явные атрофии мышц и немышечные симптомы, а клиническая картина ограничивается только миотоническими задержками, нозологическая диагностика вызывает определенные затруднения. В «догеномный период» длительное время дискутировался вопрос, является ли ДМ1 нозологически самостоятельной формой или все клинические варианты миотоний (митония Томсена, миотония Беккера, ДМ1 и др.) представляют собой проявления разных стадий одного и того же заболевания [1, 4]. Достижением молекулярной генетики последних двух десятилетий стало картирование нескольких локусов миотоний и установление мутаций в них, чем была подтверждена генетическая гетерогенность и опровергнуто предположение о нозологическом континууме миотоний [23].

В представленном клиническом наблюдении семьи К. пробанд был направлен неврологом на консультацию к генетику с подозрением на миотонию Томсена, однако при анализе родословной, осмотре и нейрофизиологиче-

ском обследовании членов семьи диагноз миотонии Томсена был подвергнут сомнению. На основании позднего дебюта, особенностей клинической картины (отсутствие как гипертрофии скелетной мускулатуры, так и механической и активной миотонии в проксимальных отделах мышц конечностей) и данных ЭМГ/ЭНМГ (миотонические разряды более 1 с и умеренный декремент М-ответа при высокочастотной РС) был предположен диагноз ДМ1. Генеалогический анализ позволил заподозрить миотонию у двоюродного брата пробанда, после осмотра которого выявлены классические симптомы ДМ1. Проведенное молекулярно-генетическое исследование гена *DMPK* у 5 членов семьи позволило подтвердить предположение о ДМ1 и верифицировать наличие мутантного аллеля гена у 3-х клинически здоровых родственников пробанда.

Использование предложенного нами в 2012 г. алгоритма и дифференциально-диагностических критериев диагностики миотонических синдромов [9] показало свою эффективность и в данном клиническом примере. При игольчатой ЭМГ (миотонические разряды >1 с) и высокочастотной РС (декремент М-ответа <60%) были установлены типичные признаки ДМ1 как у пробанда П. в дебюте болезни, так и у его двоюродного брата Е. в развернутой стадии заболевания. ЭНМГ остается одним из ведущих методов для дифференциальной диагностики миотоний, однако в литературе встречаются определенные различия в алгоритмах обследования и интерпретации полученных данных [10, 16, 23, 26].

В последние годы в дифференциальной диагностике наследственных мышечных заболеваний все шире используются КТ и МРТ, активно разрабатываются паттерны для различных нозологических форм [11, 12]. Ценность КТ и МРТ в том, что они являются неинвазивными методами, позволяющими объективно оценивать состояние мышечной системы в динамике. Для оценки поражения мышечной системы мы провели КТ мышц бедер и голеней больному Е. и верифицировали изменения, аналогичные таковым при других описанных в литературе случаях ДМ1 (атрофии промежуточной широкой мышцы бедра, задней группы голени, ассиметричной атрофии большеберцовой мышцы с длинным разгибателем пальцев) [20, 24]. Однако топография и степень атрофий на разных стадиях заболевания могут иметь значительные перекрытия в группе ДМ, что затрудняет дифференциальную диагностику. В качестве примера можно отметить у нашего пациента атрофию большой ягодичной мышцы, которая описывается при ДМ2 [20]. Поэтому в дифференциальной диагностике ДМ результаты КТ/МРТ-исследования мышц должны оцениваться совместно с клинической картиной и ЭНМГ-данными.

Характерными особенностями семей с ДМ1 являются выраженный клинический полиморфизм, обусловленный неполной пенетрантностью мутантного гена и различной экспрессивностью у отдельных больных в этих семьях, а также феномен антиципации, проявляющейся утяжелением и более ранним дебютом болезни в каждом последующем поколении, особенно при наследовании по материнской линии [6–8]. Однако известны примеры утяжеления заболевания и случаи врожденных форм ДМ1 при отцовской передаче мутации [30]. Причина антиципации – в генетической нестабильности и экспансии СТГ-повторов в нетранслируемой области гена *DMPK*, когда число копий повторов у потомства может достигать нескольких тысяч (при норме <30) [28]. Показана взаимосвязь между числом

копий СТГ-повторов и тяжестью фенотипа ДМ1: больные с небольшой степенью экспансии повторов (50–99 копий) обычно являются асимптомными носителями или единственным проявлением заболевания у них может быть катаракта. Экспансия повторов от 100 до 200 копий приводит к развернутой клинической картине с развитием ювенильных и взрослых форм и линейной зависимостью возраста дебюта от числа копий СТГ-повторов [27]. Убедительной корреляции между симптомами ДМ1 (миотонией, парезом, атрофией, полинейропатией и др.) и числом копий СТГ-повторов на данный момент не установлено [22].

Влияние пола при передаче мутантного гена ДМ1 и проявления антиципации в ряду поколений зависит от числа копий СТГ-повторов у родителей. Больные матери с $(\text{CTG})_n > 100$ обычно передают заболевание с нарастанием числа тринуклеотидных повторов и утяжелением клинической симптоматики в нисходящих поколениях. Врожденные формы ДМ1 почти исключительно передаются от больных матерей [13]. Однако при обследовании асимптомных родителей, имеющих $(\text{CTG})_n < 100$ и передающих детям раз-

вернутые клинические формы заболевания, установлено, что шансы передачи ДМ1 от отца в два раза выше, чем от матери [15]. В нашем наблюдении антиципация прослеживалась по линии отца. Выявление аналогичных проявлений в семье брата отца и ДНК-анализ позволили исключить спорадический характер ДМ1, выявить асимптомных родителей, установить высокий генетический риск (50%) для их детей и корректно провести медико-генетическое консультирование с предоставлением возможности пренатальной диагностики для профилактики заболевания у потомства. Можно сделать заключение, что в отягощенных семьях с ДМ1 при отсутствии клинических признаков заболевания у родителей необходимо проводить ДНК-анализ в первую очередь у отца пробанда. При выявлении $(\text{CTG})_n > 50$ у одного из родителей целесообразно проводить ДНК-диагностику всем лицам из группы риска. При отсутствии возможности проведения ДНК-диагностики родителям больного в семье необходимо проводить тщательный генеалогический анализ с последующим клиническим осмотром возможных носителей, а также ЭНМГ/МРТ/КТ-исследованием скелетных мышц.

Список литературы

1. Гаусманова-Петрусевиц И. Мышечные заболевания. Пер. с польского. Варшава: Польское мед. изд., 1971.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
3. Евтушенко С.К., Гончарова Я.А., Сергиенко А.В. и др. Миотония Куршманна-Баттена-Штуйнерта-Россолимо: описание клинической картины и трудностей диагностического поиска. Межд. неврол. журн. 2010; 3: 45–48.
4. Зинченко А.П., Лобзин В.С., Бузиновский И.С. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы. Киев: «Здоров'я», 1979.
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор). Генетика 1995; 31: 1478–1489.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
7. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. Неврол. журн. 1998; 6: 42–51.
8. Руденская Г.Е., Поляков А.В. Миотоническая дистрофия 2-го типа. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2012; 2: 55–60.
9. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. Нервно-мышечные болезни 2012; 3: 55–67.
10. Шнайдер Н.А., Шпраха В.В., Никулина С.Ю. Миотония. Руководство для врачей. М.: НМФ МБН, 2005.
11. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. Нервно-мышечные болезни 2014; 1: 6–20.
12. Urtizberea J.A. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. Нервно-мышечные болезни 2012; 2: 20–29.
13. Ashizawa T., Dunne P.W., Ward P.A. et al. Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected offspring. Neurology 1994; 44: 120–122.
14. Bergoffen J., Kant J., Sladky J. et al. Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy. J. Med. Genet. 1994; 31: 518–520.
15. Brunner H.G., Bruggenwirth H.T., Nillesen W. et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). Am. J. Hum. Genet. 1993; 53: 1016–1023.
16. Colding-Jorgensen E., Dun O.M., Schwartz M., Vissing J. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. Muscle Nerve 2003; 27: 449–455.
17. Davis B.M., McCurrach M.E., Taneja K.L. et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 7388–7393.
18. Harper P.S. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders, 2001.
19. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. J. Neurol. 1996; 243: 506–510.
20. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. A whole body high-field MRI study. J. Neurol 2006; 253: 753–761.
21. Le Ber I., Martinez M., Campion D. et al. A non-DM1, non DM2 multisystemic myotonic disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chr 15q22-24. Brain 2004; 127: 1979–1992.
22. Marchini C., Lonigro, Verriello L. et al. “Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. Clin. Genet. 2000; 57: 74–82.
23. Miller T.M. Differential diagnosis of myotonic disorders. Muscle Nerve 2008; 37: 293–299.
24. MRI pattern. <http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/musclmri.htm>.
25. Musova Z., Mazanec R., Krepelova A. et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. Am. J. Med. Genet 2009; 149A: 1365–1374.
26. Myotonia. <http://www.neuromuscular.wustl.edu/activity.html#mc>.

27. Salehi L.B., Bonifazi E., Di Stasio E. et al. Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet. Test* 2007; 11: 84–90.

28. The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; 54: 1218–1221.

29. Udd B., Meola G., Krahe R. et al. Workshop report. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other

myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc. Disord.* 2006; 16: 403–413.

30. Zeesman S., Carson N., Whelan D.T. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 107: 222–226.

A case of myotonic dystrophy type 1 with paternal history of clinical worsening

S.A. Kurbatov, V.P. Fedotov, N.M. Galeeva, V.V. Zabnenkova, A.V. Polyakov

Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center (Voronezh, Russia);

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 (Voronezh, Russia);

Research Centre of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Keywords: myotonic dystrophy type 1, *DMPK* gene, CTG repeat expansion, anticipation, myotonic discharges, decrement of M-response amplitude.

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disease associated with the expansion of trinucleotide CTG repeats in the dystrophin protein kinase (*DMPK*) gene. DM1 is clinically manifested by a combination of myotonia, progressive atrophy of skeletal muscles, and the multisystemic character of the disorder, severity of which correlates with the CTG tract length. DM1 is characterized by anticipation that is manifested in the worsening and more early onset of the disease

in each succeeding generation, especially when inherited from clinically affected mothers. Using clinical observation of a family with two cases of advanced DM1 forms as an example, it was demonstrated that clinical, electromyographic, and molecular genetic examinations of all first-degree relatives (parents, siblings, children) are required for the correct prognosis and genetic counseling.

Контактный адрес: Курбатов Сергей Александрович – врач-генетик АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр». 394018 Воронеж, пл. Ленина, д. 5а. E-mail: Kurbatov80@list.ru

Федотов В.П. – зав. медико-генетич.консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»;

Галеева Н.М. – науч. сотр. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

Забненкова В.В. – старш. науч. сотр. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

Поляков А.В. – зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

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

С.Л. Тимербаева

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

21–24 сентября 2014 г. в Москве состоялся **III Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений** (с международным участием). Организаторами этого крупного мероприятия стали Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Научный центр неврологии и секция двигательных расстройств Всероссийского общества неврологов.

В работе конгресса приняли участие свыше 1000 врачей, научных сотрудников, аспирантов, студентов из 136 городов России, а также представители 12 стран ближнего и дальнего зарубежья. В числе докладчиков были ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Красноярска, Нижнего Новгорода, Хабаровска, Минска и других городов, занимающиеся изучением болезни Паркинсона и расстройств движений. Среди зарубежных гостей, принявших активное участие в работе Конгресса, – признанные во всем мире лидеры данной области неврологии: Вернер Пёве (Австрия), Дамир Бенкотич (Австрия), Анжело Антонини (Италия), Евжен Ружичка (Чехия), Дирк Дресслер (Германия), Жан-Мишель Грасие (Франция), Митчел Брин (США), Дэвид Додик (США) и др.

В первый день конгресса состоялись учебные циклы по актуальным проблемам двигательных расстройств на ба-

зах ведущих клинических и научных центров Москвы:

1. Диагностика и лечение болезни Паркинсона (на базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний, куратор – проф. О.С. Левин).
2. Экстрапирамидные гиперкинезы. Генетические формы двигательных расстройств (на базе Научного центра неврологии, куратор – проф. С.Н. Иллариошкин).
3. Мультисистемные атрофии. Синдром беспокойных ног (на базе кафедры нервных болезней и клиники им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куратор – акад. Н.Н. Яхно).
4. Реабилитация при болезни Паркинсона и расстройствах движений (на базе Федерального неврологического Центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, куратор – проф. И.Г. Смоленцева).

Общее число врачей, принявших участие в учебных циклах и получивших соответствующие сертификаты, – 309 чел.

Основные заседания были открыты 22 сентября двумя пленарными сессиями. Далее научная программа конгресса включала 6 симпозиумов по наиболее актуальным проблемам двигательных расстройств и 2 постерные сессии. Тематика проведенных симпозиумов: «Генетика двигательных расстройств», «Немоторные проявления болезни Паркин-



Пленарная сессия конгресса



Юбилейная конференция по ботулинотерапии.

сона», «Нейровизуализационные и нейрофизиологические биомаркеры болезни Паркинсона», «Реабилитация при двигательных расстройствах и вопросы качества жизни», «Организация помощи пациентам с двигательными расстройствами. Регистры болезни Паркинсона», «Экстрапирамидные гиперкинезы, спастичность».

Две постерные научные сессии, проходившие 22 и 23 сентября, представили свыше 40 стендовых докладов по всем ключевым разделам паркинсонизма и других двигательных расстройств, включая как клинические, так и фундаментальные исследования. Победителями конкурса на лучший стендовый доклад стали:

- С.А. Ключников, Т.Д. Крылова, П.Г. Цыганкова, Ю.А. Селивёрстов, Е.В. Коновалова, Е.Ю. Захарова (Научный центр неврологии, Медико-генетический научный центр) – «Синдром SANDO: новая форма аутосомно-рецессивных атаксий»;
- Е.П. Нужный, А.Ф. Якимовский, А.А. Тимофеева, А.М. Букина, Е.Ю. Захарова, С.Н. Пчелина (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет, Институт ядерной физики им. Константинова) – «Роль мутаций в генах лизосомных болезней накопления в возникновении нейродегенеративных заболеваний»;
- Е.В. Бриль, А.А. Томский, А.А. Гамалея, В.А. Шабалов, Н.В. Федорова, А.А. Бондаренко, С.Б. Буклина, А.В. Декопов, Е.М. Салова, Н.Н. Губарева – «Трехлетнее сравнительное исследование эффективности электростимуляции субталамического ядра и консервативной терапии у больных с развернутой стадией болезни Паркинсона».

Хорошей традицией Конгрессов становится проведение «творческих» семинаров, вызывающих большой резонанс. В этот раз был организован специальный семинар с выставкой «Расстройства движений и творчество». Аудитории были представлены художественные эссе об экстрапирамидных заболеваниях, которыми страдали выдающиеся художники и музыканты – Никола Пуссен, Илья Репин, Роберт Шуман, Вуди Гатри. В завязавшейся дискуссии обсуждался интереснейший вопрос о том, в какой степени те

или иные двигательные расстройства повлияли на творчество и личную жизнь этих замечательных мастеров прошлого.

Ярким событием конгресса стала международная школа «Современные подходы к ведению болезни Паркинсона и других двигательных расстройств», организованная **Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных расстройств** (International Parkinson and Movement Disorder Society). На протяжении 4 часов ведущие европейские эксперты делились с аудиторией своим уникальным опытом в решении сложных клинических проблем – от дифференциальной диагностики и генетической гетерогенности паркинсонизма до неотложных состояний и импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона. Все участники получили специальные сертификаты о прохождении школы.

В последний день конгресса в Научном центре неврологии прошла **юбилейная конференция «20 лет ботулинотерапии в России: итоги и перспективы»**. В ней участвовали свыше 200 врачей разных специальностей – неврологов, урологов, косметологов, офтальмологов и др. Наиболее авторитетными в мире и в нашей стране специалистами были представлены доклады, освещающие основные вопросы ботулинотерапии и весь широчайший спектр ее возможностей в области неврологии (в т.ч. детской), урологии, косметологии.

По материалам конгресса было подготовлено 400-страничное руководство для врачей, содержащее аннотированные доклады и тезисы. Руководство отражает современное состояние проблемы болезни Паркинсона и расстройств движений, дает реальный «срез» всего многообразия проводимых в нашей стране исследований и отражает основные достижения отечественных ученых в данной сложной области неврологии, что, несомненно, окажется полезным широкому кругу врачей различных специальностей, преподавателей, клинических ординаторов, студентов и специалистов в области фундаментальных нейронаук.

Контактный адрес: Тимербаева Софья Леонидовна – докт. мед. наук, зав. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

БАКЛОСАН®

БАКЛОФЕН – СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ β -РЕЦЕПТОРОВ ГАМК

ДЛЯ
КУПИРОВАНИЯ
БОЛЕЗНЕННОГО
МЫШЕЧНОГО
СПАЗМА

● ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА
ПРИ БОЛЕЗНЕННЫХ МЫШЕЧНЫХ СПАЗМАХ¹

● ПОЗВОЛЯЕТ СОКРАТИТЬ СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ²

● ТАБЛЕТКИ ПО 10 МГ И 25 МГ №50³

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

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

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.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Баклосан

6-й Международный междисциплинарный конгресс
6th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

13-14 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2015 г.**

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «РэдиссонРойал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (м. Киевская)



Центр реабилитации

Три сестры

«Три сестры» – центр реабилитации современного европейского уровня, новейшие методики восстановительной медицины и индивидуальный подход к каждому пациенту.

- **Неврологические заболевания:** инсульт, полиневропатии различного генеза, рассеянный склероз, последствия перенесенного энцефалита/менингита, паркинсонизм, ДЦП;
- **Состояния после операции на головном мозге;**
- **Черепно-мозговые травмы;**
- **Спинальные травмы (все отделы позвоночника);**
- **Пред- и послеоперационная подготовка по эндопротезированию суставов;**
- **Остеохондроз;**
- **Ампутация конечности;**
- **Любые переломы и полипереломы.**

Бесплатный звонок по России: 8 (800) 555 29 82
Регистратура: +7 (495) 287 49 49
Адрес: МО, Щёлковский р-н., д. Райки, ул. Чеховская, д.1

Телефон горячей линии: +7 (499) 755 77 75
E-mail: doctor@three-sisters.ru
www.three-sisters.ru



14th European Congress of Internal Medicine

MOSCOW
Crocus Expo

2015

14–16 October

14-ый Европейский конгресс по внутренней медицине
«Внутренняя медицина без границ»

Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: www.efim2015.org



16 Реклама

Календарь мероприятий РНМОТ

- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо, X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо, 14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону, IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

2015

16 Реклама

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

8–9 октября 2015 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «MRT24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины Сесиль»

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ:

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

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

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

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАН
СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА**

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

☎ +7 495 540 540 3 (127)

✉ doc@mrt24.ru

www.neurology-msk.ru

В теме письма указывайте
«Конференция «Практическая неврология»

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 7–11 декабря 2015



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

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



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

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

 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
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 наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

реклама 12+

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

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

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2015 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

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

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

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

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

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: **770401001**

(наименование получателя платежа)
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 **4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7**
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **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

Акtilизе®

алтеплаза

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

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

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

Он перенес инсульт... но вовремя получил Акtilизе®



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

RU/ACT_S-151000 от 18.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акtilизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01. МНН: алтеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Состав: 1 флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ); тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. **Противопоказания:** препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев; геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например варфарин (МНО>1,3); заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризмы, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутримозговое (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней; недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: ИИ (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно быстрее (в течение 4,5 часов) после появления симптомов. **Побочные эффекты:** самой частой нежелательной реакцией является кровотечение, приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. *Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.* **Особые указания:** в случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. При лечении острого ИИ следует дополнительно иметь в виду: необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Акtilизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.

2. Инструкция по применению препарата Акtilизе®.

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

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

Сокращенная информация по применению:

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

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

Информация для специалистов здравоохранения.

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

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