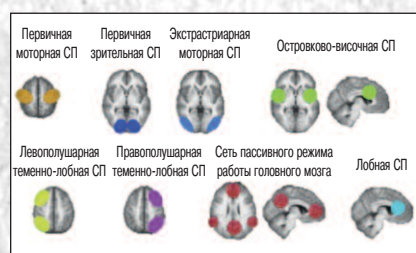


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Прогрессирующий атеросклероз сонных артерий
Эндотелий при артериальной гипертонии с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии
Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона
Синдром карпального канала
Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм

Фундаментальная неврология

Нейронная организация ядер дорсального таламуса

Технологии

Функциональная МРТ покоя

Клинический разбор

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома

Научный обзор

Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге

Кафедра

Кафедра неврологии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Информация

Международная ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук



АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



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

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

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

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

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

Главный редактор

З.А. Суслина — академик РАМН

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — д.м.н.,
проф.

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

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская — к.м.н.

В.М. Пивоварова — к.м.н.

Редакционная коллегия

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

Н.Н. Боголепов — д.м.н., проф.,
академик РАМН
Т.С. Гулевская — д.м.н., проф.
А.С. Кадыков — д.м.н., проф.
В.Н. Корниенко — д.м.н., проф.,
академик РАМН
М.М. Танашян — д.м.н., проф.

Редакционный совет

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

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

Editor-in-Chief

Professor Z.A. Suslina — *D.Med.Sci*, member of the Russian Academy of Medical Sciences

Vice Editors

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

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

Executive Editors

E.V. Gnedovskaya — *Ph. D.*

V.M. Pivovarova — *Ph. D.*

Editorial Board

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

Professor N.N. Bogolepov — *D.Med.Sci*,
member of the Russian Academy of
Medical Sciences
Professor T.S. Gulevskaya — *D.Med.Sci*
Professor A.S. Kadykov — *D.Med.Sci*
Professor V.N. Korniyenko —
D.Med.Sci, member of the Russian
Academy of Medical Sciences
Professor M.M. Tanashyan — *D.Med.Sci*

Editorial Council

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

Professor A.I. Grigoryev — *D.Med.Sci*,
member of the Russian Academy of
Sciences and member of the Russian
Academy of Medical Sciences
Professor Ye.I. Gusev — *D.Med.Sci*,
member of the Russian Academy of
Medical Sciences
Professor S.A. Limborskaya — *D.Med.Sci*
Professor V.V. Mashin — *D.Med.Sci*
Professor P.I. Piliipenko — *D.Med.Sci*
Professor V.I. Skvortsova — *D.Med.Sci*,
corresponding member of the Russian
Academy of Medical Sciences
Professor A.I. Fedin — *D.Med.Sci*
Professor L.A. Chernikova — *D.Med.Sci*
Professor V.I. Shmyrev — *D.Med.Sci*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 7. № 4 2013
www.annaly-nevrologii.ru

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент: В.Б. Тараторкин. Генеральный директор: Е.М. Акимова,
отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, арт-директор: Е.В. Анферова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, технический редактор: А.В. Калгушкина.
Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел./факс: +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.

Подписка в редакции и на сайте. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: рис. 2 из статьи Е.В. Селиверстовой, Ю.А. Селиверстова, Р.Н. Коновалова, С.Н. Иллариошкина (с. 41)

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты

М.М. Танащян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская, Л.Н. Максюткина, А.А. Раскуражев – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии

10

Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, В.Г. Ионова, М.В. Костырева, М.А. Кравченко, А.А. Шабалина, З.А. Сулина – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона

16

Е.Н. Юдина, Р.Н. Коновалов, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования

20

С.С. Никитин, А.А. Маслак, А.Л. Куренков, Н.Г. Савицкая, С.Г. Приписнова – ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН; ФГБЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД России»; ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва)

Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм

27

В.А. Садова, Г.Н. Бельская, Е.И. Львовская, Д.Б. Сумная, Д.Г. Кучин, И.А. Атманский, В.Ю. Шкаредных – ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры; ФГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный Университет; ГБУЗ Областная клиническая больница № 3; ГБУЗ Стоматологическая поликлиника № 1; ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Фундаментальная неврология 32

Общие принципы нейронной организации ядер дорсального таламуса человека

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

Технологии 39

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя:
новые возможности изучения физиологии и патологии мозга

Е.В. Селиверстова, Ю.А. Селиверстов, Р.Н. Коновалов, С.Н. Иллариошкин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Клинический разбор 45

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального
постинсультного болевого синдрома

*А.В. Червяков, А.В. Белопасова, А.Г. Пойдашева, Л.А. Черникова, А.С. Кадыков, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов –
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)*

Научный обзор 51

Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Кафедра 61

Кафедра неврологии Института последипломного профессионального образования
ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный
медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

О.В. Кривонос

Информация 65

Международная ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук

Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты

М.М. Танащян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская, Л.Н. Максюткина, А.А. Раскуражев

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В статье обсуждаются основные патогенетические механизмы прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, приводящие к реализации ишемических нарушений мозгового кровообращения. Рассматриваются ультразвуковые, морфологические и биохимические предикторы изменений структуры атеросклеротической бляшки (АСБ). Многоплановость патогенетических моментов развития и прогрессирования церебрального атеросклероза как ведущей причины развития ишемических поражений мозга диктует необходимость изучения различных аспектов этой проблемы – от структурно-морфологических изменений сосудов и вещества мозга до метаболических параметров и различных характеристик крови (биохимических, липидологических, конформационных, гемостатических).

Ключевые слова: прогрессирующий церебральный атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, маркеры воспаления, метаболический синдром.

Цереброваскулярные заболевания – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз [11, 15].

Согласно классическим представлениям, атерогенез – комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови с растворенными в ней биологически активными веществами и локальными нарушениями кровотока (триада Вирхова, 1856 г.) [22]. Возникая в одном сосудистом бассейне и постепенно прогрессируя, атеросклероз вовлекает и другие артериальные системы, приводя к формированию распространенного сосудистого поражения [7, 8].

Атеротромбоз ветвей дуги аорты, кровоснабжающих мозг – магистральных артерий головы (МАГ), – как и атеротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации АСБ, что ускоряет тромбообразование вплоть до полной окклюзии просвета артерии. При этом развитие ишемических НМК у больных со стенозирующим поражением артерий, кровоснабжающих головной мозг, может развиваться в результате артерио-артериальной эмболии (атеротромботический подтип инсульта) или по механизму сосудисто-мозговой недостаточности (гемодинамический подтип). В общей структуре всех верифицированных подтипов ишемического инсульта атеротромботический инсульт встречается в 34% случаев, а гемодинамический инсульт – в 15% случаев НМК [9, 10].

Согласно современной концепции атеросклероза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с эволюцией АСБ и развитием соответствующих осложнений – разрывами, фраг-

ментациями, кровоизлияниями в бляшку. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций.

Имеются противоречивые сообщения о значении степени стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) как фактора риска развития ишемического инсульта. Некоторые авторы придерживаются мнения, что угроза развития ишемических НМК в значительной степени зависит не только от выраженности стеноза ВСА, но и от строения АСБ. Исследование связи между степенью стеноза и частотой развития инсульта показало их прямую корреляцию – так, при стенозах гомолатеральной ВСА выраженностью более 90% частота развития инсульта достигает 32–35% [18, 19]. Широкое внедрение новейших методов нейровизуализации, в т.ч. ультразвуковых исследований, позволило увеличить степень выявляемости атеросклеротического процесса в сосудах мозга, в т.ч. клинически асимптомного.

Выделены морфологические особенности бляшки, которые могут иметь значение в повышении риска развития инсульта. Это ее *величина* (т.е. степень стеноза), *состояние поверхности* (гладкая или с изъязвлениями), *гистологическая структура* (отложения липидов и атероматозных масс, фиброз, обызвествления, геморрагии) [1, 2, 5]. До 37% инсультов сочетаются с эхонегативными (гипоэхогенными по данным ультразвуковой диагностики) АСБ ВСА, тогда как наличие гетерогенных АСБ выявляется лишь у 18% больных с инсультом [14].

Высокая доля стенозов сонных и позвоночных артерий в общей структуре причин ишемических НМК, а также важность поиска новых лечебных подходов, обуславливает чрезвычайную актуальность изучения факторов риска развития инсульта при этой патологии.

Пациенты и методы исследования

В исследование было включено 319 пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА на фоне относительной интактности системы позвоночных артерий. В первую («асимптомную») группу вошли 178 чел. (105 мужчин и 73 женщины, средний возраст $67,5 \pm 8,5$ лет), у которых в результате ультразвукового скрининг-исследования, проводимого при диспансеризации здоровых лиц, а также при обращении в связи с ИБС или патологией артерий нижних конечностей, был выявлен стеноз ВСА различной степени выраженности (от 50 до 90%) без клинических проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Вторую («симптомную») группу составили 141 чел. (84 мужчин и 57 женщин, средний возраст $65,4 \pm 6,4$ лет) с перенесенным ишемическим НМК в системе стенозированной ВСА.

Всем пациентам было проведено комплексное клинко-лабораторно-инструментальное обследование, включая: а) неврологический осмотр; б) суточное мониторирование артериального давления (СМАД); в) определение биохимических характеристик крови с оценкой липидного и углеводного спектра, а также маркеров воспалительной реакции сосудистой стенки (липопротеид-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2) и фактора некроза опухоли альфа) на автоматическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия); г) цветное дуплексное сканирование сонных артерий (по методике Кунцевич, 2006) на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips»). При этом исследовали: 1) толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в общих сонных артериях и в области бифуркации; 2) степень стеноза в области бифуркации и/или в устье ВСА; 3) структуру и протяженность АСБ в области бифуркации и/или в устье ВСА.

Для микроскопического исследования образцов АСБ, изъятых при каротидной эндартерэктомии, отбирались фрагменты биоптатов в областях максимального стеноза синуса ВСА и макроскопически выявленных изменений (изъязвления, тромбы, кровоизлияния). Каждый биоптат оценивался не менее чем по 28 параметрам, отражающим структуру и клеточные элементы АСБ; визуально определялась степень их выраженности – минимальная, умеренная, максимальная.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). Использованы общепринятые критерии различий с определением статистической достоверности при $p < 0,05$.

Результаты

«Асимптомные» пациенты, как правило, не предъявляли жалоб, однако при активном расспросе нередко выявлялись эпизоды головных болей, обычно связываемых с повышением артериального давления, а также симптомы общей астенизации (быстрая утомляемость, снижение работоспособности). В «симптомной» группе было 5 больных с острыми НМК, 7 – с транзиторными ишемическими атаками в бассейне стенозированной ВСА и 129 пациентов с перенесенными ишемическими НМК вне острой стадии заболевания.

У преобладающего большинства пациентов (в 97%) была диагностирована артериальная гипертензия. Из сопут-

ствующей кардиальной патологии у половины больных обнаружены хроническая сердечная недостаточность (64%) и ИБС (стенокардия напряжения – у 29%, инфаркт миокарда в анамнезе – у 13%, пароксизмальная форма мерцательной аритмии – у 5% больных). У 36% обследованных диагностировался сахарный диабет 2 типа.

По результатам наших морфологических исследований биоптатов, удаленных во время каротидной эндартерэктомии, было показано, что эхогетерогенность АСБ обусловлена сочетанием таких основных компонентов, как атероматоз, некроз, свежие кровоизлияния в бляшку (при ультразвуковом исследовании выглядят как гиподенсивный сигнал) и кальциноз, фиброз, старые организованные кровоизлияния (ультразвуковой гиперинтенсивный сигнал). Отмечено преобладание атероматоза в так называемых «мягких» («нестабильных») бляшках и кальциноза – в «плотных» («стабильных») (рис. 1).

В бляшках низкой эхоплотности липидная сердцевина содержит кристаллы холестерина, холестериновые эфиры и клеточный детрит, причем увеличение объема липидов внутри бляшки ведет к деформации ее фиброзной капсулы, возникновению кровоизлияний и разрыву с выбросом холестериновых эмболов или развитием пристеночного тромбоза.

Нередко люменальная поверхность и покрывка бляшки истончаются и изъязвляются в области очагов атероматоза и кальциноза. В области изъязвления покрывки иногда определяется потенциально эмбологенный материал в виде атероматозных масс, кристаллов холестерина, кальцификатов (рис. 2). Эти процессы в АСБ являются, по-видимому, предпосылкой для активации тромбообразования на ее поверхности и формирования тромбоза, устремляющегося с током крови в более мелкие дистальные артерии [2].

При сопоставлении данных дуплексного сканирования сонных артерий и морфологического исследования каротидных биоптатов было установлено, что в «симптомных»



рис. 1: Ультразвуковая и морфологическая характеристика гипозоногенной («мягкой») АСБ. Стрелками указан обширный очаг атероматоза в АСБ.

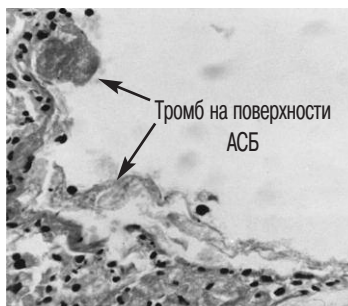


рис. 2: Тромботические массы (эмбологенный материал) на поверхности АСБ.

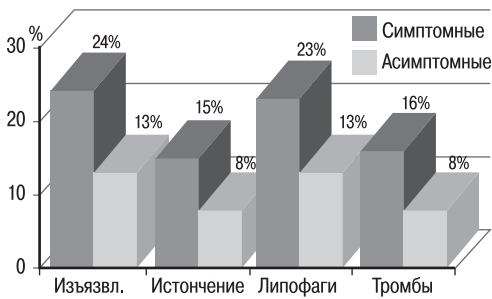


рис. 3: Морфологическая характеристика покрышки АСБ.

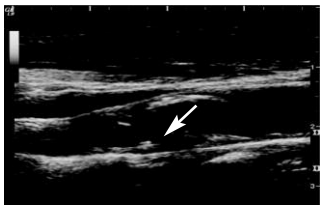


рис. 4: Неоднородная нестабильная АСБ с дефектом покрышки (указан стрелкой).

атеросклеротических бляшках по сравнению с «асимптомными» примерно в 2 раза чаще обнаруживаются изъязвление покрышки бляшки (24% и 13% соответственно), истончение ее в области очагов атероматоза (15% и 8%), инфильтрация покрышки липофагами (23% и 13%), а также тромбы на люменальной поверхности бляшки (16% и 8%) (рис. 3). Предполагается, что большая частота истончения покрышки бляшки в случаях симптомного стеноза ВСА по сравнению с «асимптомным» обусловлена более близкой к люменальной поверхности локализацией атероматозных масс (рис. 4).

Подобные результаты с корреляцией показателей гладкости и нерегулярности контура люменальной поверхности АСБ с клиническими симптомами преходящих НМК были отмечены и другими авторами [17]. При этом степень стеноза, вызванная атеросклеротической бляшкой в ВСА, а также размер эконегативной зоны, расположенной в бляшке, существенно не сказываются на клинических особенностях течения заболевания [21].

В литературе недостаточно освещен вопрос особенностей структурных изменений сосудов при сосуществовании двух важнейших процессов, поражающих сосудистую систему – атеросклероза и артериальной гипертензии. Отдельное рассмотрение морфологических характеристик биоптатов АСБ у пациентов с НМК на фоне сочетанного сосудистого поражения установило, что в этом случае достоверно чаще определяются кровоизлияния в бляшку по сравнению с изолированным атеросклерозом – соответственно в 42% и 26%. При этом кровоизлияния локализуются преимущественно в области неоваскулогенеза, т.е. в зонах расположения новообразованных тонкостенных сосудов. Необходимо отметить, что нестабильность артериального давления с эпизодами его кризового повышения может явиться дополнительным фактором деструкции покрышки атеросклеротической бляшки и способствовать возникновению стойких или преходящих НМК [1].

Таким образом, выявленные при ультразвуковом исследовании зоны гиподенсивности или эхогетерогенности

связаны с нестабильностью АСБ, т.е. с идущими в ней процессами атероматоза, некроза, неоваскулогенеза и организацией очагов некроза и мелких внутритканевых кровоизлияний. Именно эти процессы могут трансформировать «асимптомную» бляшку с любой степенью стеноза (в т.ч. с небольшой и умеренной) в «симптомную» или, другими словами, стабильную АСБ в нестабильную. Колебания артериального давления, изгибы и деформации артерии создают дополнительные, независимые факторы, способствующие процессам дезинтеграции каркаса бляшки [12].

Наряду с дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий, позволяющим оценить структуру и поверхность АСБ сонной артерии, в настоящее время появилась возможность исследовать биохимические показатели, анализ изменений которых в сопоставлении с клиническими параметрами дает представление об активности атеросклеротического процесса. К таким биомаркерам относят высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины, липопротеид-ассоциированную фосфолипазу А2 (Lp-PLA2), липопротеин А, металло-протеиназы, неоптерин, фактор некроза опухоли, фактор роста эндотелия, фактор роста фибробластов. Среди биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и атеросклероза наибольшей специфичностью в отношении сосудистого воспаления в сонных артериях обладает Lp-PLA2, которая синтезируется макрофагами в АСБ (особенно интенсивно в бляшках сонных артерий), а затем через повреждения в покрышке атеромы проникает в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами липопротеидов низкой плотности [16]. Установлена связь повышения массы и активности Lp-PLA2 с риском развития цереброваскулярных событий [20].

При определении воспалительных маркеров реакции сосудистой стенки и атеросклероза было показано, что уровень Lp-PLA2 у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА достоверно выше (322 нг/мл [275; 361]), чем в группе здоровых лиц (210 нг/мл [196; 231]) ($p < 0,05$). Содержание Lp-PLA2 у пациентов без признаков прогрессирования атеросклеротического процесса в плазме крови составляет 291 нг/мл [260; 362], в то время как в группе лиц с верифицированным ультразвуковыми методами нарастающим стенозом в русле ВСА этот показатель несколько выше – 328 нг/мл [284; 386] ($p < 0,05$) [6].

Важнейшим фактором, способствующим прогрессированию атеросклероза, являются метаболические сдвиги. Метаболический синдром (МС), в состав которого входят гиперлипидемия (особенно триглицеридемия), артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия и др., способствует нарастанию метаболических сдвигов в сосудистой стенке, эндотелиальной дисфункции и дестабилизации АСБ. Возникающие на фоне МС изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ишемического инсульта, предрасполагая к его развитию и неблагоприятному течению.

Морфологические исследования АСБ показали, что у пациентов с МС (с сахарным диабетом 2 типа) чаще встречаются фиброно-атероматозные бляшки с тонкой покрышкой, некротическим ядром, кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией и тонким слоем соединительной ткани [4].

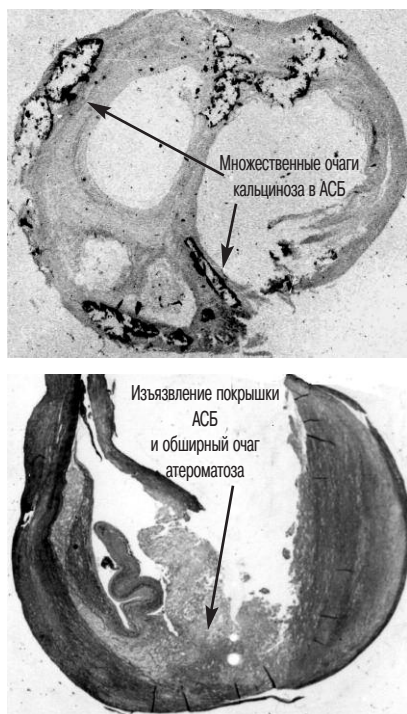


рис. 5: Морфологическая структура АСБ у пациентов с МС.

При сравнительном анализе клинических данных и морфологической структуры АСБ каротидного синуса (удаленных при каротидной эндартерэктомии) мы установили, что у пациентов с МС (сахарным диабетом 2 типа) чаще развивается критический атеросклеротический стеноз и отмечается активное течение атеросклероза внутренней сонной артерии [4]. Отмечено также преобладание больших очагов атероматоза и увеличение числа липофагов, явления очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий в составе АСБ по сравнению с таковым у пациентов без МС (рис. 5).

Структурные изменения АСБ коррелируют и с биохимическими маркерами прогрессирования атеросклеротического процесса, а именно, с повышенным содержанием Lp-PLA2 в сыворотке крови. Уровень последней у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии достоверно выше на фоне МС – 389 нг/мл [345; 433] по сравнению с пациентами без МС – 298 нг/мл [257; 351] (рис. 6).

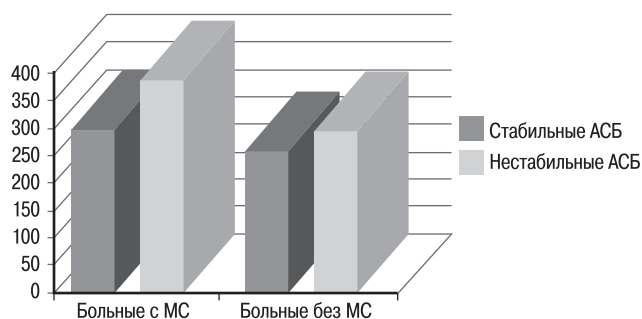


рис. 6: Структура АСБ и содержание Lp-PLA2 в крови у пациентов с МС.

Обсуждение

Несмотря на интенсивность изучения многих аспектов возникновения и течения атеросклеротической патологии МАГ, проблема далека от окончательного решения. До настоящего времени не выявлены факторы и звенья патогенетического каскада, способствующие прогрессированию атеросклеротического процесса и развитию ишемических цереброваскулярных заболеваний. Широкое внедрение новейших методов диагностики (лабораторных и нейровизуализационных) позволило не только увеличить степень выявляемости атеросклеротического процесса в сосудах мозга, в т.ч. и их «асимптомного» поражения, но и расширило спектр патологических сдвигов, способствующих прогрессированию атеросклеротического процесса и развитию ишемического инсульта.

Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен и зачастую очень длителен, что и обуславливает достаточно долгий бессимптомный период. Происходящие внутри и вокруг АСБ сложные биохимические, гемореологические, иммунологические, воспалительные и другие процессы способствуют изменению ее структуры, что может увеличивать ее объем вплоть до полной окклюзии просвета артерии. Таким образом, процесс перехода «асимптомного» атеросклероза в «симптомный» с развитием клиники НМК сочетается в т.ч. и с выраженными структурными изменениями сосудистой стенки и АСБ. Появление ангионеврологической симптоматики связано, главным образом, со строением АСБ и состоянием ее поверхности. Асимптомное течение атеросклероза в сосудах мозга характеризуется «доброкачественностью» и стабильным строением АСБ, что подтверждается результатами как ультразвукового, так и морфологического исследования удаленных биоптатов [1, 5]. Дестабилизация поверхности АСБ в условиях гемореологических нарушений способствует лавинообразному нарастанию процессов пристеночного тромбообразования, что может явиться существенным патогенетическим механизмом развития НМК у пациентов с каротидным атеросклерозом.

На сегодняшний день показана связь между прогрессированием степени сужения артерии и повышением риска развития инсульта, причем не только на фоне нарастания выраженности одностороннего стеноза, но и при сочетанном поражении обеих сонных артерий. Важным фактором риска развития НМК являются также эхонегативная («мягкая») бляшка, прогрессирование степени стеноза и сопутствующая артериальная гипертония [1, 12, 17]. В проведенных исследованиях степень стеноза в симптомной и асимптомной группах по своему количественному показателю существенно не различались. Можно предположить, что появление клинической симптоматики связано, главным образом, со строением АСБ и состоянием ее поверхности, а выраженность стеноза не является абсолютно надежным прогностическим фактором, предсказывающим риск развития цереброваскулярных заболеваний [1, 12, 14]. Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, ассоциирующийся как правило с нестабильностью системного артериального давления. Локальное повреждающее воздействие потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций способствует реализации инсульта по механизму сосудисто-моз-

говой недостаточности (гемодинамический подтип) и составляет около 15% от всех ишемических НМК [10].

Механизм развития атеросклероза при МС многокомпонентен. Висцеральное ожирение связано с развитием гиперинсулинемии и, как следствие, инсулинорезистентностью, нарушением углеводного и липидного обмена. Секретируемые висцеральными адипоцитами интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли способствуют воспалению в сосудистой стенке и активации процессов перекисного окисления липидов. Особую роль при развитии атеросклероза у пациентов с МС отводят эндотелиальной дисфункции. Метаболические нарушения ассоциируются с более быстрым прогрессированием атеросклероза и высоким риском развития цереброваскулярных заболеваний [13]. У пациентов с МС АСБ чаще имеют неоднородную, «нестабильную» структуру, характеризуются наличием гипозохогенного компонента, что коррелирует с повышенным содержанием маркеров воспаления (таких как Lp-PLA2) в сыворотке крови. Взаимосвязь с повышенным уровнем Lp-PLA2 позволяет предположить определение этого показателя как маркера активности атеросклеротического процесса, а у определенной категории пациентов и маркером прогрессирования проявлений МС [6].

Прогрессирование стеноза в артериях закономерно и относится к одному из основных факторов риска развития инсульта. Вероятность прогрессирования стеноза возрастает со временем от момента первого выявления ате-

росклеротического поражения и составляет примерно около 10% в год у каждого пятого больного [14]. Этот факт подчеркивает важность динамического наблюдения за выявленной патологией сонных и позвоночных артерий. По нашему мнению, необходимо проведение скринингового ультразвукового обследования всем таким пациентам старше 45 лет вне зависимости от наличия или отсутствия у них неврологических и других симптомов. Помимо ультразвуковых методик для оценки нарастания атеросклеротического процесса в сонных артериях необходимо внедрять в клиническую практику и биохимические методы, такие как исследование маркеров воспалительной реакции сосудистой стенки.

Таким образом, атеросклероз – мультимодальный и прогрессирующий процесс, затрагивающий интересы врачей различных специальностей. Многогранность и многоплановость патогенетических моментов атеросклероза как основной и ведущей первопричины развития сосудистых поражений мозга отражена в различных аспектах изучения этой проблемы – от обширных структурно-морфологических изменений до изменения характеристик крови (биохимических, липидологических, конформационных, гемостатических и т.д.). Только объединение полученных морфологических и патофизиологических данных в их взаимосвязи поможет реально оценить истинную степень вклада атеросклероза в поражение сосудистой стенки и наметить пути сочетанной и адресной коррекции процесса с целью предотвращения развития ишемических НМК.

Список литературы

1. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Ультразвук. функц. диагностика 2004; 4: 68–77.
2. Джибладзе Д.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. и др. Патология магистральных артерий головы: клинические, ультразвуковые и морфологические аспекты. В кн.: Очерки ангионеврологии (под ред. З.А. Суслиной). М.: Атмосфера, 2005: 86–107.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М., 2011.
4. Карчевская В.А., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Танашия М.М. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа (исследование биоптатов). Межд. журн. прикл. фундамент. исслед. 2010; 10: 35–36.
5. Красников А.В., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. и др. Асимптомные стенозы и тромбозы сонных артерий: ультразвуковые и гемодинамические аспекты. Журн. Ангиол. сосуд. хир. 2004; 4: 17–21.
6. Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю., Лагода О.В., Танашия М.М. Метаболический синдром и состояние стенки внутренней сонной артерии. В сб.: Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: Тез. науч.-практич. конф. СПб., 2012: 57–58.
7. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология 2008; 2: 17–24.
8. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология 2004; 11: 39–44.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 1: 22–28.
10. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
11. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2008.
12. Танашия М.М., Лагода О.В., Клименко И.С. и др. Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. Анн. клин. эксперим. неврол. 2009; 2: 17–20.
13. Танашия М.М., Лагода О.В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. Клин. фармакол. терапия 2012; 5: 59–62.
14. Becker F., Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. Ann. Cardiol. Angiol. 2004; 53: 34–37.
15. Conrado J.E. Atherosclerosis: The XXIst Century Epidemic. Stroke 2011; 42: 3338–3339.
16. Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L. et al. Lipoprotein-associated A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. Stroke 2009; 40: 2332–2336.
17. Gronholdt M., Nordestgaard B., Schroeder T. et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. Circulation 2001; 104: 68–73.
18. Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. Stroke 2001; 32: 2782–2786.
19. Rothwell P.M., Gibson R., Warlow C.P. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and

the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31: 615–621.

20. Sertić J., Skorić B., Lovrić J. et al. Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease? *Am. Heart J.* 2011; 161: 972–978.

21. Troyer A., Saloner D., Xian Mang Pan, Velez P. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. *J. Vasc. Surg.* 2002; 35: 741–747.

22. Virchow R.L.K. Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 1856: 219–732.

Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, T.S. Gulevskaya, L.N. Maksyutkina, A.A. Raskurazhev

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

Key words: progressing cerebral atherosclerosis, atherosclerotic plaque, inflammation markers, metabolic syndrome.

In the article, basic pathogenic mechanisms of progression of cerebral atherosclerosis leading to ischemic stroke are discussed. The ultrasound, morphological and biochemical predictors of changes of the atherosclerotic plaque structure are presented. A multifactorial nature of pathogenesis of progress-

ing cerebral atherosclerosis as a key cause of ischemic stroke determines the need for further studies of different aspects of this problem, from vessel and brain morphology to metabolic parameters and various blood characteristics (biochemical, lipid, conformational, and hemostatic).

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

Танашян М.М. – зам. дир. по науч. и леч. работе, зав. I неврол. отд.;

Гулевская Т.С. – зав. лаб. патол. анатомии;

Максюткина Л.Н. – асп. I неврол. отд.;

Раскуражев А.А. – асп. I неврол. отд.

Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии

Ю.Я. Варакин, Е.В. Гнедовская, Г.В. Горностаева, В.Г. Ионова, М.В. Костырева, М.А. Кравченко, А.А. Шабалина, З.А. Суслина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Профилактика развития и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП) является приоритетным направлением предупреждения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). При этом особое внимание уделяется начальным клиническим проявлениям данной патологии, в развитии которой особое место занимает дисфункция эндотелия. Целью исследования явился анализ особенностей состояния функции эндотелия у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП при неосложненной артериальной гипертонии (АГ). Комплексное унифицированное обследование прошли 48 мужчин и 61 женщина (средний возраст $57,4 \pm 5,8$ лет). Исключались пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или острый коронарный синдром (ОКС), черепно-мозговую травму или тяжелое соматическое заболевание, а также имеющие стеноз магистральных артерий головы (МАГ) более 30%. Обследование включало наряду с клиническим и неврологическим осмотром проведение УЗИ, Эхо-КГ, СМАД, МРТ/КТ, комплексное нейропсихологическое обследование. Функция эндотелия исследовалась с помощью функциональных проб (гемореологическая и вазоактивная манжеточная проба (МП), ЦВР с нитроглицерином). В качестве биохимических маркеров состояния функции эндотелия использовались фактор фон Виллебранда (ФВ) и гомоцистеин (ГЦ). Получены следующие данные: установлена значительная частота нарушения функции эндотелия у лиц с неосложненной АГ (64%), показана высокая частота совпадения результатов обеих МП. Выявлена зависимость результатов гемореологической МП от исходных показателей. Для оценки прогностического значения дисфункции эндотелия в отношении прогрессирования ХЦВП целесообразна организация проспективного наблюдения за когортой.

Ключевые слова: эндотелий, дисфункция, начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая цереброваскулярная патология.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения, несмотря на безусловную медицинскую и социальную значимость, являются лишь частью патологии мозга, относящейся к ЦВЗ.

Существенное место в структуре заболеваемости ЦВЗ занимают ХЦВП, проявляющиеся нарушением когнитивных функций, ходьбы, эмоционально-волевыми расстройствами, которые обычно имеют прогрессирующее течение и приводят к инвалидизации пациента. Особое значение приобретает изучение начальных клинических проявлений данной патологии, которые могут определяться как у пациентов на ранней стадии заболевания, так и у лиц с далеко зашедшим церебральным патологическим процессом, длительно протекавшим асимптомно [18].

К начальным проявлениям ХЦВП относят НПНКМ и дисциркуляторную энцефалопатию первой стадии (ДЭП-I). Оба эти состояния диагностируются на основании жалоб пациента, данных неврологического статуса, наличия у обследуемого системного сосудистого заболевания и исключения форм патологии, вызывающей сходные клинические проявления. Качество диагностики существенно повышается при проведении целенаправ-

ленного психологического тестирования (память, умственная работоспособность, пространственная ориентировка, уровень суждений). Современные высокотехнологичные диагностические методики (дуплексное сканирование МАГ, нейровизуализация и др.) дают важную для диагностики информацию у больных в стадии выраженных нарушений (ДЭП-III ст., нейродегенеративный процесс). У пациентов с начальными проявлениями ЦВП эти методы выявляют незначительные и неспецифичные изменения [3].

Определенные сложности диагностики НПНКМ и ДЭП-I возникают в связи с терминологическими особенностями. Основным критерием диагностики этих состояний является наличие комплекса «церебральных жалоб», обусловленных, как считается, функциональной недостаточностью кровоснабжения мозга, возникающей при повышенной когнитивной нагрузке или в неблагоприятных условиях. Объективизация недостаточности кровоснабжения у таких пациентов остается нерешенной задачей. Таким образом, в настоящее время этот симптомокомплекс в клинической практике чаще относят к проявлениям невротических расстройств (астено-невротический, астено-депрессивный синдромы). В то же время, патологические изменения на начальных стадиях цереброваскулярной патологии могут быть сложнее, чем это представлялось ранее.

Нарушения микроциркуляции и метаболизма мозга, характерные для АГ и атеросклероза, как системных форм патологии, с которыми может быть связано развитие НПНКМ, не обязательно являются результатом гипоперфузии мозга. Существенное влияние оказывают также изменения гемореологических характеристик крови (вязкость, деформируемость эритроцитов, гидродинамическое сопротивление и др.). Для нервной ткани особое значение имеет нарушение энергетического метаболизма вследствие повышения уровня перекисного окисления липидов, белков, нуклеотидов, приводящее к изменению адекватного функционирования клеточных мембран (нарушение функции эндотелия, проницаемости гематоэнцефалического барьера). Возможно прямое повреждение нейронов рядом метаболитов, в частности, ангиотензином II.

Под влиянием указанных факторов у пациентов с АГ, несмотря на умеренное повышение АД, отсутствие гемодинамически значимой патологии МАГ и нарушений системной гемодинамики, развивается церебрастенический синдром и появляется комплекс субъективных проявлений, условно названных «церебральными» жалобами, которые ухудшают качество жизни пациента и являются маркерами повышенного риска развития как ОНМК, так и ОКС [2].

Унифицированная диагностика НПНКМ необходима не только при проведении эпидемиологических популяционных исследований, но также при оценке эффективности различных лечебных и профилактических мероприятий у больных с ХЦВП и при формировании групп лиц с АГ, требующих первоочередных профилактических мероприятий.

В настоящее время считается общепризнанным, что ключевым независимым фактором риска развития практически всех болезней системы кровообращения (АГ, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет) является дисфункция эндотелия. Эндотелий обеспечивает баланс регуляторных субстанций, контролирующих циркуляторный гомеостаз, адекватный кровоток, метаболизм. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, процессов гемостаза, воспаления, барьерно-транспортной функции сосудистой стенки, иммунного ответа организма, ремоделирования сосудов [1, 7, 19, 24]. Изучение функции эндотелия у пациентов с НПНКМ поможет уточнить роль этой важнейшей функциональной структуры сосудистой стенки в формировании как острых, так и хронических форм ЦВЗ.

Цель исследования:

Анализ особенностей состояния функции эндотелия у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при неосложненной артериальной гипертензии 1-2 ст. Выявление возможных ассоциаций дисфункции эндотелия с начальными проявлениями ХЦВП и основными характеристиками артериальной гипертензии.

Объект и материалы исследования

Комплексное унифицированное обследование в клинике ФГБУ «НЦН» РАМН прошли 109 пациентов 50–69 лет (средний возраст 57,4±5,8 лет), в т.ч. 48 мужчин и 61 женщина с начальными проявлениями ХЦВП при АГ 1-2-й степени (АД 140–179/90–109 мм рт. ст.). Группу сравнения для анализа биохимических данных составили 20 здоровых доноров, сопоставимых с основной группой пациентов по возрасту и полу.

В соответствии с отечественной классификацией ЦВЗ [18], по клиническим показателям обследованные разделены на следующие группы: НПНКМ – 77/109 (70,6%) больных; ДЭП-I – 20/109 (18,3%) больных; ДЭП-II стадии – 12/109 (11,1%) больных.

Критерии исключения:

1. АГ 3-ей степени (АД 180/110 мм рт. ст. и выше).
2. ОНМК в анамнезе (инсульт, ТИА).
3. ДЭП-III стадии (выраженные нарушения двигательных и/или когнитивных функций).
4. Тяжелая ИБС (ОКС в анамнезе, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия).
5. Сахарный диабет.
6. Тяжелая соматическая патология.
7. Черепно-мозговая травма в анамнезе.
8. Хронический алкоголизм.
9. Атеросклеротические бляшки более 30% диаметра МАГ.

Всем пациентам проводилось унифицированное общеклиническое и неврологическое, а также комплексное нейропсихологическое обследование с оценкой состояния памяти, внимания, умственной работоспособности, включавшее тесты Лурия, Мюнстерберга, Арнольда-Кольмана, таблицы Шульце, «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии», шкалу Гамильтона, MMSE.

Состояние вещества и ликворной системы мозга оценивалось методом МРТ/КТ, проводилось Эхо-КГ исследование с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка с учетом пола больных и разделением на умеренную и выраженную гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Проводилось мониторирование суточного АД (СМАД). Для выявления атеросклероза МАГ выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС).

Проводился анализ основных клинических и инструментальных показателей с доказанным неблагоприятным влиянием на течение АГ. Оценивалась их ассоциация с функцией эндотелия. Полученные данные представлены в табл. 1-3.

таблица 1: Представленность факторов риска болезней системы кровообращения.

Факторы риска	Представленность, %
Отягощенная по болезням системы кровообращения (БСК) наследственность	96 (109) 88,1
Недостаточная физическая активность	46 (109) 42,2
Курение	31 (109) 28,4
Индекс массы тела (Кетле) до 25 (норма) 25–29 30–34 35 и более	25 (109) 22,9 42 (109) 38,5 31 (109) 28,4 11 (109) 10,2
Сахарный диабет	6 (109) 5,5
Синдром перемежающейся хромоты	2 (109) 1,8
Ишемическая болезнь сердца	20 (109) 18,3

таблица 2: Характеристика основных параметров артериальной гипертонии

Показатель	Значение показателя
Среднее систолическое АД	149,1±13,0 мм рт. ст.
Среднее диастолическое АД	94,8±8,2 мм рт.ст.
Среднее гемодинамическое АД	112,9±9,1 мм рт. ст
Среднее пульсовое АД	54,2±9,1 мм рт. ст.
Средняя давность выявления АГ	10,4±8,9 лет
АГ с лабильным течением	34 (109) 31,2%
Обострения АГ	87 (109) 79,8%
Гипертонические кризы	65 (109) 59,6%
Гипертрофия левого желудочка	65 (109) 59,6

таблица 3: Антигипертензивная терапия (АГТ)

Проведение АГТ	Количество пациентов, %
Знали о своем заболевании (АГ)	100%
Никогда не принимали антигипертензивные препараты (АГП)	23 (109) 21,1%
Разовый прием АГП	43 (109) 39,5%
Курсовой прием АГП	19 (109) 17,4%
Проведение постоянной АГТ	24 (109) 22,0%

Исследование функции эндотелия

Для оценки функции эндотелия используются два подхода: проведение функциональных проб и исследование биохимических маркеров.

В работе применялись следующие функциональные пробы:

1. Гемореологическая манжеточная (оценка регуляции системы гемостаза, фибринолиза и атромбогенного потенциала сосудистой стенки). Кратковременная компрессия сосудов плеча в норме приводит к снижению показателя АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-АТ) и повышению уровня фибринолитической активности крови (ФА) [13–15].
2. Ультразвуковая манжеточная проба (МП) на потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии (вазоактивная функция эндотелия). Исследуется «эндотелий-зависимая» дилатация плечевой артерии (ПА) в ответ на увеличение напряжения сдвига, определяемое механочувствительными рецепторами эндотелия при реактивной гиперемии после 5 мин окклюзии манжеткой. Нормальной реакцией на пробу является увеличение диаметра ПА не менее чем на 10% [26].
3. «Эндотелий-независимая» вазодилатация или проба на «цереброваскулярную реактивность» с определением изменения скорости кровотока по средней мозговой артерии после приема нитроглицерина [22, 28].

Биохимические маркеры состояния функции эндотелия – ФВ, гомоцистеин.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Сравнение двух

групп по количественному признаку в зависимости от нормальности распределения проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Несколько независимых групп сравнивали с учетом равенства дисперсий, выявленного на основании теста Левена, с помощью параметрического метода анализа вариаций (Analysis of Variance – ANOVA) или непараметрического метода Краскелла-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Для выявления связи признаков использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Сопоставление качественных показателей проводилось с помощью двустороннего критерия статистической значимости Фишера или χ^2 с поправкой Йетса в зависимости от числа обследованных.

Результаты исследования

До проведения обследования антиагрегантные препараты принимали только 12% пациентов, 22% постоянно проводили антигипертензивное лечение. Указанные группы препаратов были отменены за 2 недели до обследования.

Первичное (до манжеточной пробы) исследование показателей системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с начальными проявлениями ХЦВП не выявило нарушения коагуляционных свойств плазмы крови. Средние показатели вязкости крови при скорости сдвига 210 сек (4,0±0,5) и 120 сек (7,0±1,6), фибриногена (4,0±3,9), гематокрита (43,3±5,5), индекса фибринолиза (0,9±0,8) не отличались от нормы. АДФ-АТ была нормальной или сниженной у 61,7% обследованных и повышена у 38,3%. Показатели ФА в 53,3% случаев были снижены, в 19,1% – повышенными и в 27,6% – нормальными. У большинства пациентов отмечалась сбалансированность показателей прокоагулянтной системы и системы фибринолиза.

При проведении МП нормальная реакция обоих показателей (АДФ-АТ и ФА) отмечалась только у 17,3% обследуемых. В 51,9% наблюдалась адекватная реакция лишь одного из показателей. «Парадоксальная» реакция обоих параметров выявлена у 30,8% пациентов. Динамика АДФ-АТ и ФА зависела от их исходных значений. Адекватное снижение АДФ-АТ отмечалось при ее исходном повышении. Менее выраженная реакция была при исходных нормальных или пониженных значениях показателя.

Группы с различной реакцией на МП не отличались по уровню АД, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), гемодинамическому и пульсовому АД, по полу, ИМТ, отягощенной наследственности, курению. Выявлена обратная корреляция АДФ-АТ с гипертоническим индексом времени (ДАД в дневные часы) и утренней динамикой ДАД.

Анализ (ANOVA) показал ассоциацию ряда параметров, характеризующих менее благоприятное течение АГ в основном со сниженными параметрами АДФ-АТ, при которых отмечалась большая частота и выраженность гипертонических кризов; более значительные атеросклеротические изменения магистральных артерий головы; более высокие показатели ФВ и гомоцистеина.

Ультразвуковая МП выявила нарушение в виде снижения вазомоторной реактивности у 62/101 (61,4%) обследованных. Совпадение нарушения функции эндотелия, по данным МП (гемореологической и ультразвуковой), наблюдалось в 64,3% случаев. Расхождение результатов было значи-

тельно реже (в 35,7% случаев), в т.ч. снижение реактивности только по данным ультразвуковой пробы отмечалось в 16,3% случаев и только гемореологической пробы – в 19,4%. Таким образом, установлена высокая частота совпадения результатов двух МП, позволяющих тестировать функцию эндотелия. Сохранность показателей реактивности при проведении как гемореологической, так и ультразвуковой МП выявлялась только в 18,4% случаев. Нарушения результатов одной из МП при нормальных показателях другой – в 35,7% и снижение реактивности по данным обеих проб определялось – в 45,9%.

Цереброваскулярная реактивность. Индекс реактивности (ИР) составил в среднем $14,9 \pm 7,4$ и был выше у женщин, чем у мужчин (соответственно $16,8 \pm 7,3$ и $12,5 \pm 6,8$, $p=0,003$). Индекс снижался при атеросклеротических изменениях МАГ (соответственно $12,0 \pm 5,5$ и $16,3 \pm 7,4$, $p=0,02$), а также при выраженной ГЛЖ (соответственно $15,6 \pm 6,1$ и $11,8 \pm 4,9$, $p=0,03$). Выявлена достоверная обратная корреляция ИР с вязкостью крови ($R=-0,4$, $p=0,0001$), а также величиной и скоростью утреннего подъема АД ($R=-0,2$, $p=0,03$). В целом снижение ЦВР отмечалось у 46/100 (46%) обследованных.

Биохимические маркеры состояния функции эндотелия – ФВ и гомоцистеин. Повышение уровня указанных маркеров отмечены у большинства пациентов, соответственно у 58,7% и у 69,7%. Выявлена достоверная корреляция указанных параметров между собой ($R=0,3$, $p=0,02$). Нормальные значения обоих показателей определялись только у 14,7% обследованных. Оба показателя были повышены у 43,1% больных. Повышение только одного из маркеров – у 42,2%. Чаще отмечалось повышение только ГЦ, чем одного ФВ. Не получено ассоциации параметров ФВ и ГЦ с результатами МП. Сопоставление двух полярных групп обследуемых: первая – с повышением как уровня ФВ, так и ГЦ; вторая – с нормальными значениями обоих факторов, не выявило различий по большинству параметров, характеризующих АГ (наличие факторов риска БСК, гипертонические кризы, ИБС, данных СМАД и др.). Выявлена ассоциация одновременного повышения ФВ + ГЦ с повышенной частотой колебаний АД и ГЛЖ.

Обсуждение полученных данных

Первичная и вторичная дисфункция эндотелия, по-видимому, является ключевым фактором развития нарушений метаболизма и повреждения нервной ткани при таких формах системной патологии, как АГ и атеросклероз. Анализ функции эндотелия у конкретных пациентов с АГ позволит персонализировать подходы к лечению и профилактике осложнений этих БСК. В то же время исследований, посвященных этим проблемам у пациентов с неосложненной АГ недостаточно. Во многом это связано с тем, что оценка функционального состояния эндотелия является сложной в связи с рядом его особенностей [5, 6].

Прямое определение содержания и активности ключевого фактора, определяющего функцию эндотелия (оксида азота – NO) у пациентов, недоступно из-за нестабильности и короткого времени жизни NO.

Эндотелий коронарных, легочных, церебральных сосудов, несмотря на гистологическую схожесть, существенно различается по типам экспрессируемых рецепторов, спектру синтезируемых биологически активных субстанций (цитокинов).

Синтезируемые эндотелием активные вещества являются в большинстве случаев функциональными антагонистами, поэтому нарушения могут быть следствием не только изменения концентрации отдельных цитокинов, но и их дисбаланса.

Уровень отдельного «маркера» может быть как результатом нарушения функции эндотелия, так и следствием компенсаторных реакций. При изучении функции эндотелия чаще анализируются субстанции, имеющие преимущественное отношение к системе гемостаза и фибринолиза – ФВ, тканевой активатор плазминогена, антитромбин III. Выполнено ряд проспективных наблюдений, показавших прогностическое значение указанных факторов в отношении развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклероза периферических сосудов. Особенно много исследований проведено с ФВ. Это объясняется тем, что данный фактор синтезируется только эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, тогда как другие факторы, например молекулы адгезии (ICAM)-1 и (VCAM)-1 наряду с эндотелием могут продуцироваться активированными лейкоцитами, адипоцитами, тромбоцитами, гладкомышечными клетками и др. Многие исследователи считают, что ФВ – один из наиболее важных маркеров, отражающих нарушение функции эндотелия, а его повышение в плазме имеет существенное значение в прогнозе развития первичного и повторного ишемических инсультов [27]. Повышенный уровень ФВ выявлялся преимущественно у пациентов с выраженными формами заболеваний системы кровообращения [6, 11, 21]. Исследований у пациентов с неосложненной АГ немного [9, 11, 12].

Исследование показало, что базовые показатели системы гемостаза и фибринолиза, а также такой «результатирующий» показатель, как вязкость крови при различных скоростях сдвига, были у большинства обследованных в пределах нормы. В то же время анализ функциональных проб и уровня биохимических маркеров позволил установить снижение функциональных возможностей эндотелия у значительного числа пациентов – измененная реакция при проведении гемореологической МП выявлена у 66%, снижение вазомоторной реактивности – у 61,4% обследованных, повышение уровня ФВ – 58,7% и ГЦ – 69,7%. Установлена высокая частота совпадений результатов двух МП. Данные о нарушении функции эндотелия при проведении как гемореологической, так и ультразвуковых проб отмечено в 64,3% случаев.

Динамика АДФ-АТ после снятия манжетки зависела от базового уровня показателя – была выявлена более выраженная реакция при повышении исходных показателей. Реакция была снижена или отсутствовала при их исходном снижении. Низкая реактивность в этом случае может быть результатом хорошей компенсации. Однако снижение уровня АДФ-АТ может также оказаться следствием истощения медиаторных систем тромбоцитов вследствие их хронической стимуляции на фоне прокоагулянтного состояния системы гемостаза. Оценке данных помогает определение уровня маркеров функции эндотелия – ФВ и ГЦ. Низкие показатели АДФ-АТ и выявленные наряду с этим высокие значения ФВ могут указывать на неадекватность снижения АТ. Более того, снижение параметров АДФ-АТ в отличие от повышенных показателей, ассоциировалось с большей частотой гипертонических кризов, изменениями МАГ, более высокими показателями ФВ и ГЦ.

Интерпретация результатов гемореологической МП сопряжена с рядом сложностей из-за необходимости одновременной оценки двух разнонаправленных в норме показателей (АДФ-АТ и ФА), а также в связи с выявленной зависимостью реакции от исходного уровня.

Снижение ЦВР отмечено у 46% пациентов — в большей степени при атеросклерозе МАГ, ГЛЖ, обратно коррелировала с вязкостью крови и скоростью утреннего подъема АД, по данным СМАД.

Важность изучения функции эндотелия не только у пациентов с тяжелыми формами ЦВБ, но и у лиц с начальными их проявлениями не вызывает сомнений. Необходима оценка прогностической значимости изменений функции эндотелия у больных с АГ. Для этого необходимо проведе-

ние проспективных наблюдений за пациентами, прошедшими первичное обследование с комплексной оценкой различных эндотелиальных функций. Перспективным является изучение влияния антигипертензивной терапии на функциональное состояние эндотелия, оценка значимости не только повышенных, но и низких параметров АДФ-АТ для выяснения состояния системы гемостаза и проведения активной антиагрегантной терапии. Требуется совершенствования оценка такого сложного по его интерпретации исследования, как гемореологическая МП.

Указанные исследования позволят подойти к персонализированным рекомендациям по лечению АГ, повысят эффективность антигипертензивной и антиагрегантной терапии для предупреждения как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 202–208.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994.
3. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Кравченко М.А., Манвелов Л.С. Особенности выявления пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при обследовании населения. В кн.: *Возрастные аспекты неврологии.* Киев, 2012: 2–5.
4. Визир В.А., Волошина И.Н., Абрамов А.В. Изменение гомеостаза вазоактивных пептидов и сосудистой реактивности у больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. В кн.: *Возрастные аспекты неврологии.* Киев, 2012: 14–18.
5. Головченко М.А., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. В кн.: *Актуальные направления в неврологии. Материалы XIII Международной конференции 27–29 апреля 2011.* Киев, 2011: 38–43.
6. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Особенности физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium Medicus* 2008; 11.
7. Гомазков О.А. Эндотелий — эндокринное дерево. *Ж. Природа* 2000; 5.
8. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2006.
9. Малахов В.А., Ескин А.Р. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании начальных форм сосудистых заболеваний головного мозга. В кн.: *Актуальные направления в неврологии. Материалы XIII Международной конференции 27–29 апреля 2011.* Киев 2011: 43–45.
10. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. *Поликлиника* 2008; 5: 52–55.
11. Резяпова Н.Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Самара, 2011.
12. Резяпова Н.Х., Крюков Н.Н., Киселева Г.И. Фактор фон Виллебранда и толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных артериальной гипертензией. *Казанский мед. журнал* 2010; 4: 442–444.
13. Смертина Е.Г., Прокопенко С.В., Ионова В.Г. и др. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах. *Бюллетень сибирской медицины* 2009; 1: 72–76.
14. Суслина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинское издание, 2005.
15. Суслина З.А., Танашия М.М., Ионова В.Г. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. В кн.: *Очерки ангионеврологии (под редакцией З.А. Суслиной).* М., 2005: 130–141.
16. Танашия М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 1997.
17. Четкин А.О. Комплексная оценка особенностей кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертензией (клинико-ультразвуковое и КТ-исследование) Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2001.
18. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1985; 9: 1281–1288.
19. Aird W.C. The endothelium in health and disease. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird): 1111–1113.
20. Cerelmajer M.C., Sorensen K.E., Goch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
21. Konig I.R., Ziegler A., Bluhmki E. et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2008; 39: 1821–1826.
22. Parker J., Gori T. Organic Nitrates. Exogenous nitric oxide administration and its influence on the vascular endothelium. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird) 2007: 1682–1688.
23. Veves A., Freeman R. Diagnosing endothelial cell dysfunction. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird) 2007: 1659–1667.
24. Weidenfeller C., Shusta T.V. Blood-brain barrier. In *Endothelial Biomedicine* (Edited by W.C. Aird): 1124–1134.

Endothelial function in patients with arterial hypertension and initial clinical symptoms of chronic cerebral insufficiency

Yu.Ya. Varakin, E.V. Gnedovskaya, G.V. Gornostaeva, V.G. Ionova, M.V. Kostyreva, M.A. Kravchenko, A.A. Shabalina, Z.A. Suslina

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

Key words: endothelium, dysfunction, initial clinical symptoms of chronic cerebral insufficiency, vascular encephalopathy.

Prevention of chronic cerebral blood supply insufficiency is the leading aspect in prevention of cerebrovascular diseases. Initial stages of these changes are of special interest, with endothelial dysfunction playing the major role. The aim of the study is to assess the function of endothelium in patients with initial stages of chronic cerebral blood supply insufficiency and non-complicated hypertension. We included 48 men and 61 women (mean age 57.4 ± 5.8 years) to perform complex standardized assessment. Patients with history of stroke or acute coronary syndrome, head trauma or other severe disease, or stenosis of cervical arteries $\geq 30\%$ were excluded. We performed clinical evaluation with assessment of neurological deficit and duplex ultrasound of cervical arteries, echocardiography, 24-hour

blood pressure monitoring, brain MRI or CT and complex neuropsychological testing. Endothelial function was assessed with functional tests (hemoreological and vasoactive cuff test, test of cerebrovascular reactivity with nitroglycerine). We tested the level of Von Willebrand factor and homocystein as biomarkers of endothelial function. The rate of endothelial dysfunction in patients with non-complicated hypertension was 64%, and high agreement rate of both cuff tests was revealed. The hemoreological cuff test was difficult to perform, and its results were highly dependent on the initial values. Prospective studies are needed to estimate the prognostic value of endothelial dysfunction for the progression of the chronic cerebral blood supply insufficiency.

Контактный адрес: Варакин Юрий Яковлевич – докт. мед. наук, проф., рук. лаб. эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел.: +7 (495) 490-24-21; e-mail: in-epid@yandex.ru;

Суслина З.А. – директор ФГБУ «НЦН» РАМН, рук. отд. острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии;

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

Горностаева Г.В. – вед. науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Ионова В.Г. – рук. лаб. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Костырева М.В. – науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кравченко М.А. – ст. науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Шабалина А.А. – науч. сотр. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона

Е.Н. Юдина, Р.Н. Коновалов, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Для одного из наиболее значимых наследственных нейродегенеративных заболеваний – болезни Гентингтона (БГ) – характерна церебральная атрофия, характер которой нуждается в уточнении. Технология МРТ-морфометрии позволяет количественно оценить атрофию различных областей головного мозга, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер нейродегенерации. Мы применили у 24 пациентов с БГ, 10 доклинических носителей мутации и 9 здоровых лиц две разновидности метода МРТ-морфометрии – сравнение мозговых объемов в целом и подсчет объемов заранее заданных областей интереса. При сравнении мозговых объемов в целом у пациентов с БГ хвостатое ядро и скорлупа с двух сторон, пре- и постцентральной извилины были достоверно меньше, чем у лиц из группы контроля, в то время как при сравнении заданных регионов интереса уменьшение объема у больных затронуло хвостатое ядро, бледный шар и скорлупу с двух сторон. У клинически здоровых носителей мутантного гена бледный шар, скорлупа, пре- и постцентральная извилины билатерально оказались достоверно больше, чем у пациентов, а бледный шар слева – меньше, чем в контроле. Выявлены большее поражение доминантной стороны у пациентов и у носителей гена БГ, а также отрицательные корреляции объемов подкорковых и корковых структур с тяжестью мутации, двигательными и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: МРТ-морфометрия, болезнь Гентингтона, нейродегенерация.

МРТ-морфометрия – это метод автоматизированного подсчета объема структур головного мозга, который может использоваться для поиска зон атрофии, количественной оценки атрофического процесса, анализа прогрессирования дегенерации и оценки воздействия терапевтических средств [1, 7].

Предполагается, что МРТ-морфометрия может служить надежным биомаркером нейродегенерации [15, 16]. Возможности метода активно изучаются при многих нейродегенеративных заболеваниях – болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и др. Однако данные, полученные при исследовании БГ, ввиду ряда биологических особенностей заболевания (аутосомно-доминантного типа наследования, 100% пенетрантности мутантного гена, выявления носителей гена на доклиническом этапе), могут считаться модельными и служить основой для изучений всей нейродегенеративной патологии [3, 17].

Воксел-ориентированная МРТ-морфометрия (ВОМ) используется как для сравнения мозговых объемов в целом («voxel-by-voxel»), так и для сравнения заранее заданных областей головного мозга – морфометрия регионов интереса (ROI – region-of-interest). Каждый из методов обладает рядом достоинств: ВОМ не требует формирования гипотезы об изменениях головного мозга априори, как морфометрия регионов интереса, зато последняя способна дать более точные количественные значения объемов структур для каждого обследованного пациента, а не групповые значения [9].

Пациенты и методы исследования

Мы провели обследование 24 пациентов с БГ (11 мужчин и 13 женщин, средний возраст 48 ± 11 лет), 10 асимптомных носителей мутантного гена БГ (2 мужчин и 8 женщин, средний возраст 33 ± 8 лет) и 9 неврологически здоровых

лиц без указаний на наличие БГ в семейном анамнезе (4 мужчин и 5 женщин, средний возраст 33 ± 8 лет). Всем участникам был проведен неврологический осмотр с применением шкалы UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) и Монреальской шкалы оценки когнитивного дефицита (MoCa). МРТ головного мозга выполнялось на томографе Magnetom Avanto с величиной магнитной индукции 1,5Т в стандартных режимах (T1, T2 FLAIR) и в последовательности T1 MPRAGE для получения структурных данных для последующей морфометрической оценки. Групповая обработка данных проводилась с помощью программы SPM8. Корреляционный анализ для данных морфометрии заданных регионов интереса и клиническими данными выполнен в программе IBM SPSS 20.

Результаты и обсуждение

Для группового анализа мы использовали автоматическое вычисление объема серого вещества в каждой из групп с предварительной обработкой изображений (сегментация, нормализация). По результатам анализа нами не было выявлено статистически значимых различий между группами носителей гена БГ и контролем. При сравнении группы пациентов с преобразованной группой контроля мы получили статистически значимые различия в сторону уменьшения объемов серого вещества хвостатого ядра и скорлупы справа и слева ($p=0,000$), а также тенденцию к уменьшению постцентральной и прецентральной извилин левого полушария головного мозга у пациентов с БГ ($p=0,054$) (рис. 1, табл. 1).

Таким образом, групповой анализ продемонстрировал наличие атрофии у пациентов в стратегических для БГ зонах – стриатуме с двух сторон, а также в ключевых областях двигательного и чувствительного контроля в доминантном полушарии (поскольку из всех обследованных только один пациент был левшой).

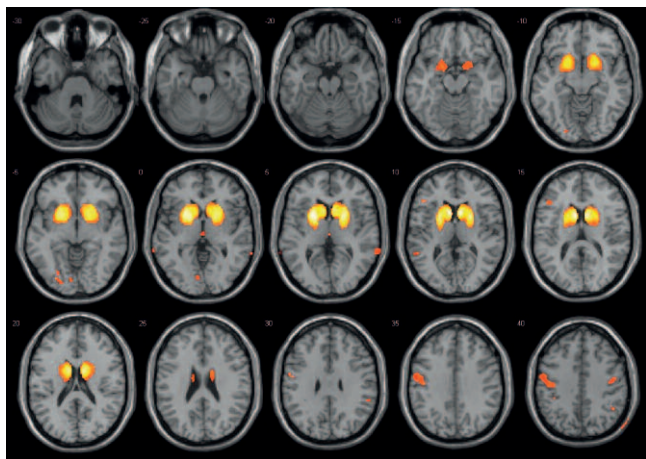


рис. 1: Групповое сравнение пациентов с БГ и лиц контрольной группы. Зоны, подвергшиеся атрофии у пациентов, выделены цветом.

таблица 1: Групповое сравнение пациентов с БГ и лиц контрольной группы: получение координат структур головного мозга.

Структура	MNI координаты в мм			P-level uncorrected	Peak T value
	x	y	z		
Хвостатое ядро слева	-6	12	12	0.000	10.44
Скорлупа слева	-23	11	6	0.000	10.09
Хвостатое ядро справа	9	11	13	0.000	10.02
Скорлупа справа	23	8	7	0.000	9.62
Постцентральная извилина слева	-41	-16	46	0.000	5.07
Прецентральная извилина слева	-53	-4	36	0.000	4.25

Примечание: для каждой структуры указаны x, y, z координаты по атласу MNI – Montreal Neurological Institute brain atlas; P-level uncorrected – нескорректированные значения p для пикового уровня; Peak T value – пороговое значение T-критерия.

Данные группового анализа были сопоставлены с данными, полученными по результатам ROI-морфометрии заданных областей интереса для абсолютного определения объемов выбранных анатомических структур. Мы задали для обьема так называемые «маски» (зоны интереса), исходя из данных группового анализа и наших гипотез, основанных на характере поражения мозга при БГ (рис. 2). Таким образом, были получены по 9 зон интереса в каждом полушарии: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина, постцентральная извилина (рис. 3). Кроме того, мы получили значения объема серого вещества всего головного мозга для каждого из обследованных.

Обработка данных показала отсутствие статистической разницы между общими объемами серого вещества в обследованных группах (пациенты, асимптомные носители гена, контроль). Можно предположить, что изменения объемов конкретных структур происходят не за счет общей атрофии, а достаточно избирательно.

Сравнение объемов базальных ядер в группах показало следующее. Как и ожидалось, статистически значимой была атрофия хвостатого ядра с двух сторон при сравнении пациентов и лиц из группы контроля ($p=0,000$). Кроме того, значения объемов бледного шара и скорлупы с обеих

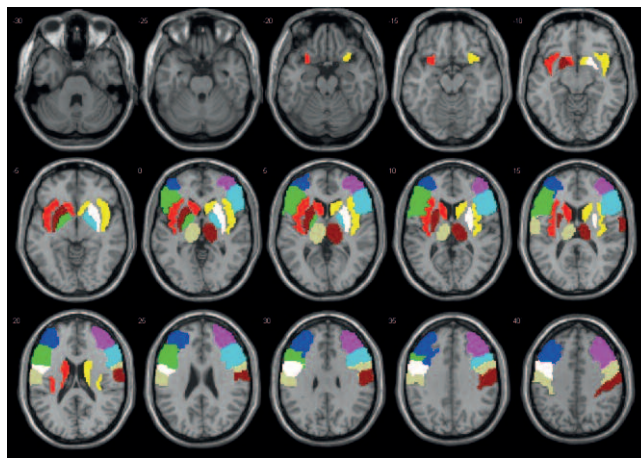


рис. 2: МРТ-морфометрия: выбор «масок».

Цветом указаны регионы интереса: хвостатое ядро, скорлупа, бледное ядро, таламус, нижняя лобная извилина, средняя лобная извилина, островок, прецентральная извилина, постцентральная извилина в каждом полушарии.

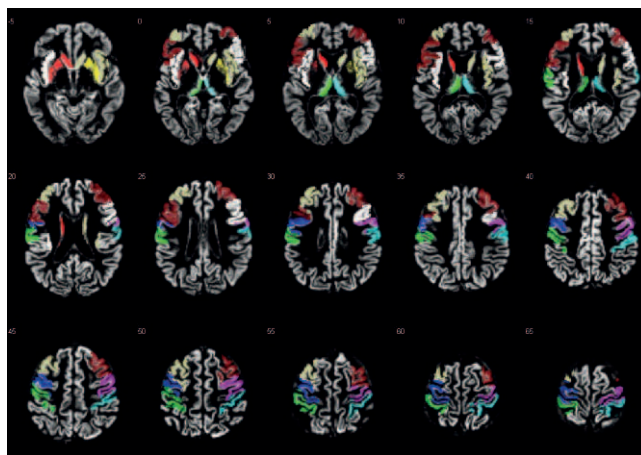


рис. 3: Морфометрия заданных регионов интереса – результат наложения «масок» у пациентки Б.

сторон также были статистически значимо ниже в группе пациентов по сравнению с контролем ($p=0,000$ для всех указанных структур).

В группе асимптомных носителей мутантного гена БГ значения объемов хвостатого ядра, бледного шара и скорлупы с обеих сторон были статистически значимо выше, чем у пациентов ($p=0,000$ для всех структур), а объем бледного шара слева – ниже, чем в контроле ($p=0,043$). Кроме того, судя по медианам, в группе носителей существует устойчивая тенденция к уменьшению объемов хвостатого ядра, бледного шара и скорлупы с обеих сторон по сравнению с нормой. Примечательно также, что объемы таламусов во всех трех группах не различались.

При сравнении объемов из всех заданных извилин различия были найдены только для постцентральной извилины слева ($p=0,034$) и прецентральной извилины с двух сторон ($p=0,020$ для левой и $p=0,028$ для правой стороны) между группами пациенты/носители гена – у пациентов значения объемов были значимо ниже. Несмотря на отсутствие статистической разницы между объемами пациентов и конт-

роля, наблюдалась тенденция к атрофии левой прецентральной извилины у больных БГ ($p=0,057$). Анализ медиан значений у носителей гена также выявил интересную тенденцию – объемы постцентральной и прецентральной извилин с обеих сторон были выше не только по сравнению с объемами пациентов, но и с нормой.

Таким образом, из 9 заданных зон интереса по 5 зонам мы получили статистически значимые изменения в некоторых группах пациентов. Интактность таламусов при изменениях со стороны хвостатого ядра, скорлупы и бледного шара демонстрирует избирательность атрофии базальных ядер при БГ, а тенденция к снижению объемов у носителей гена по сравнению с нормой и значимая атрофия у пациентов – динамику процесса. Неожиданное увеличение значений медиан объема для постцентральной и прецентральной извилин у носителей гена относительно контроля заставляет задуматься о наличии соответствующих «гиперпластических» компенсаторных механизмов. Эти данные в совокупности с тем, что асимптомные носители мутации отличались от пациентов с БГ объемами бледного шара и левой постцентральной извилины, демонстрируют возможность нейровизуализационного мониторинга течения процесса.

Из данных как группового анализа, так и анализа заданных областей интереса можно предположить, что нейродегенеративный процесс при БГ несимметричен – выражен больше в доминантном полушарии. Чтобы проверить эту гипотезу, мы первоначально сравнили объемы всех 9 выбранных зон интереса у лиц контрольной группы и не получили статистически значимых различий объемов структур правого и левого полушарий. Напротив, у пациентов с БГ объемы скорлупы ($p=0,001$), бледного шара ($p=0,006$) и средней лобной извилины ($p=0,043$) левого полушария оказались значимо меньше соответствующих структур в правом полушарии, а прецентральная извилина слева – больше, чем справа ($p=0,043$). У носителей гена БГ объем левого бледного шара был значимо меньше правого ($p=0,029$). Таким образом, очевидна асимметрия нейродегенеративного процесса, затрагивающего, прежде всего, бледный шар доминантного полушария.

Суммируя вышесказанное, можно картировать распространение нейродегенерации следующим образом: начинаясь с базальных ядер доминантного полушария и вначале поражая в большей степени бледный шар, процесс распространяется на главные сенситивные и моторные зоны и с течением времени процесс ведет к выраженной атрофии всех указанных зон, хотя и сохраняет свою асимметрию.

Мы также провели корреляцию изменений объемов серого вещества с клиническими данными – числом копий CAG - повторов мутантного гена, показателями двигательной шкалы UHDRS и когнитивной шкалы MoCa. Количество CAG-повторов, отражающих тяжесть мутации, имело отрицательную корреляцию с объемами хвостатого ядра справа и слева у пациентов с БГ ($p=0,025$ и $r=-0,476$ для правой и левой стороны). Хотя двигательная шкала UHDRS и не дала статистически значимых корреляций со структурными данными у пациентов, имелись устойчивые тенденции к обратной связи с объемами левых пре- и постцентральной извилин ($p=0,062$, $r=-0,396$ и $p=0,063$, $r=-0,393$ соответственно) и скорлупой справа ($p=0,055$, $r=-0,405$). Худший балл по когнитивной шкале MoCa у пациентов был связан с уменьшением объемов постцентральных извилин с двух сторон ($p=0,021$, $r=0,478$ слева и $p=0,039$, $r=0,434$ справа) и прецентральной извилины

слева ($p=0,040$, $r=0,431$). Несмотря на то, что ни количество CAG повторов, ни данные когнитивной шкалы не дали устойчивых корреляций со структурными изменениями головного мозга у носителей гена, худший балл по двигательной шкале UHDRS соответствовал большей атрофии бледного шара доминантной стороны с высокой степенью достоверности ($p=0,024$, $r=-0,669$), что подтверждает первичную вовлеченность данной структуры в развитие патологического процесса на доклинической стадии БГ.

В целом, наши данные сопоставимы с результатами зарубежных авторов, что говорит о хорошей воспроизводимости метода МРТ-морфометрии. Так, по данным литературы, топография изменений серого вещества у носителей гена БГ затрагивает, прежде всего, базальные ганглии слева и дорсолатеральную префронтальную кору. У пациентов, по сравнению с контролем, наибольшей атрофии также подлежит левый стриатум, но процесс начинает распространяться и на правые отделы стриатума, островковые зоны билатерально, лобные извилины [6, 8, 12–14]. По данным метаанализа, у пациентов относительно контроля более атрофированными были зоны базальных ядер слева, островок с двух сторон и орбитофронтальная кора [10]. Так же, как и в нашем исследовании, показана асимметрия нейродегенеративного процесса с первостепенным вовлечением базальных ядер доминантной стороны [11]. Большинство авторов описывает уменьшение и общей массы серого вещества уже на стадии асимптомного носительства мутации. Хотя мы не получили различий по общим объемам серого вещества между группами носителей и контроля, необходимо учесть ограниченность и неоднородность обследованных нами лиц по возрасту и ожидаемому сроку до начала заболевания. Кроме того, следует учитывать то, что разными авторами могли быть применены разные параметры препроцессинга МРТ-данных для проведения морфометрии [4]. Мы применили два метода обработки данных и увидели сопоставимость полученных результатов, но, как и по опыту зарубежных коллег, результаты морфометрии заданных регионов интереса были более тонкими, чем при сравнении мозговых объемов в целом [4, 5, 13].

Что касается клинических данных, то наиболее интересна связь числа копий CAG-повторов мутантного гена с изменениями серого вещества. Большинство авторов описывает наличие прямой связи между числом копий CAG-повторов и выраженностью атрофии в хвостатом ядре, скорлупе, парацентральной дольке, островке [3, 5].

Таким образом, наше исследование продемонстрировало возможности МРТ-морфометрии в прижизненной морфологической характеристике патологического процесса при БГ, позволяя не только определить вовлеченность тех или иных структур, но и дать количественную оценку изменениям серого вещества, увидеть тонкие особенности процесса (такие как его асимметрию), судить о возможном топическом распространении дегенерации с течением времени, проследить связи тяжести мутации и клинических данных с региональной атрофией. Особенно важно подчеркнуть не только исследовательскую направленность метода, но и многообещающие практические возможности по мониторингу нейродегенерации, использованию МРТ-морфометрии в качестве количественного неинвазивного биомаркера для оценки различных терапевтических подходов и поиска эффективных методов нейропротекции.

Список литературы

1. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. *Анн. клин. эксперимент. неврол.* 2007; 4: 35–42.
2. Aylward E., Mills J., Liu D. et al. Association between age and striatal volume stratified by CAG repeat length in prodromal Huntington disease. *PLOS Currents Huntington Dis.* 2011; 11.
3. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. *Cur. Opin. Neurol.* 2010; 23: 413–419.
4. Henley S., Ridgway G.R., Scathill R.I. et al. Pitfalls in the use of voxel-based morphometry as a biomarker: examples from Huntington disease. *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31: 711–719.
5. Henley S., Wild E., Hobbs N. et al. Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. *J. Neurol.* 2009; 256: 203–212.
6. Ille R., Schäfer A., Scharmüller W. et al. Emotion recognition and experience in Huntington disease: a voxel-based morphometry study. *J. Psychiatry Neurosci.* 2011; 36: 6–10.
7. Kassubek J., Pinkhardt E.H., Dietmaier A. et al. Fully automated atlas-based MR imaging volumetry in Huntington disease, compared with manual volumetry. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 1328–1332.
8. Kassubek J., Juengling F.D., Kioschies T. et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 213–220.
9. Klöppel S., Chu C., Tan G.C. et al. Automatic detection of preclinical neurodegeneration. *Neurology* 2009; 72: 426–431.
10. Lambrecqva V., Langboursa N., Guehla D. et al. Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: a meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 315–321.
11. Muhlau M., Gaser C., Wohlschager A. et al. Striatal atrophy in Huntington's disease is leftward biased. In: *World Congress on Huntington's disease.* Dresden, 2007: 120.
12. Rosas H.D., Salat D.H., Lee S. et al. Complexity and heterogeneity: what drives the ever changing brain in Huntington's disease? *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1147: 196.
13. Stoffers D., Sheldon S., Kuperman J.M. et al. Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2010; 74: 1208–1216.
14. Tabrizi S.J., Langbehn D.R., Leavitt B.R. et al. TRACK-HD investigators. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 791–801.
15. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A. et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 42–53.
16. Tabrizi S.J., Scathill R.I., Durr A. et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 31–42.
17. Whitwell J.L., Josephs K.A. Voxel-based morphometry and its application to movement disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007; 13: 406–416.

Experience of using MRI morphometry in Huntington's disease

E.N. Yudina, R.N. Konovalov, N.Yu. Abramycheva, S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin

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

Key words: MRI morphometry, Huntington's disease, neurodegeneration.

One of the most important inherited neurodegenerative disorders, Huntington's disease (HD), is characterized by cerebral atrophy, the features of which need to be clarified. MRI morphometry allows assessing quantitatively the atrophy of different brain regions, and this method may be regarded as a potential biomarker of neurodegeneration. We used whole-brain voxel-based morphometry (VBM) and region-of-interest (ROI) morphometry in 24 patients with HD, 10 preclinical HD gene carriers and 9 controls. On whole-brain VBM patients had significantly lower grey matter in the caudate, the putamen, and the pre- and postcentral

gyri bilaterally compared to controls, while on ROI morphometry the grey matter volume decrease in patients was seen in the caudate, the putamen and the pallidum bilaterally. In clinically unaffected gene carriers the pallidum, the putamen, and the pre- and postcentral gyri bilaterally were larger and the left pallidum was smaller compared to controls. We found more pronounced atrophy of a dominant hemisphere in patients and gene carriers, as well as negative correlation between basal ganglia and cortical structures volumes and the mutation severity, motor and cognitive impairment.

Контактный адрес: Иллариошкин Сергей Николаевич – докт. мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, зав. отд. исследования мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43.

Юдина Е.Н. – асп. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Абрамычева Н.Ю. – науч. сотр. 5 отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. 5 отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования

С.С. Никитин, А.А. Маслак, А.Л. Куренков, Н.Г. Савицкая, С.Г. Приписнова

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН;

ФГБЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД России»;

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН;

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва)

Синдром карпального канала (СКК) представляет собой заболевание, характеризующееся чувствительными и двигательными проявлениями, связанными с компрессией срединного нерва (СН) на уровне запястья. Целью настоящего исследования явилось сравнение двух диагностических методов – электромиографии (ЭМГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) – для установления наиболее точного и надежного способа диагностики СКК. Были исследованы 67 пациентов с клиническим диагнозом СКК и 42 здоровых добровольца в качестве группы контроля. Для методов ЭМГ и УЗИ были вычислены показатели чувствительности и специфичности, а также определена степень поражения СН с помощью этих технологий. Чувствительность и специфичность для ЭМГ составила 93% и 97%, а для УЗИ – 85% и 73% соответственно. Степени поражения СН, определенные с помощью ЭМГ и УЗИ, не соответствовали друг другу. По нашим данным, метод ЭМГ обладает большей чувствительностью в сравнении с УЗИ при диагностике СКК. Метод ЭМГ также позволяет количественно оценивать степень поражения СН, в то время как УЗИ дает преимущественно качественную оценку поражения СН при СКК.

Ключевые слова: синдром карпального канала, туннельная невропатия срединного нерва, ультразвуковое исследование, электронейромиография, диагностика.

Синдром карпального канала представляет собой заболевание, характеризующееся чувствительными и двигательными проявлениями, связанными с компрессией срединного нерва на уровне запястья [1, 4, 5]. СКК является самым распространенным туннельным синдромом на руке. Несвоевременное выявление и лечение СКК приводит к необратимой утрате функций кисти и снижению качества жизни, что определяет необходимость ранней диагностики и лечения СКК [2, 3, 8].

«Золотым» диагностическим стандартом для СКК является электромиография. В последнее время в литературе часто встречаются сообщения о высокой диагностической ценности ультразвуковой диагностики для данной патологии, и даже был проведен ряд исследований, где сравнивалась диагностическая значимость обоих методов [16].

Целью настоящего исследования явилось сравнение на собственном материале двух диагностических методов – ЭМГ и УЗИ – для установления наиболее точного и надежного способа диагностики СКК. В работе проводилось определение чувствительности и специфичности вышеуказанных методов, вырабатывался оптимальный алгоритм диагностики, а также обсуждалась целесообразность их совместного использования и возможности прогнозирования и определения тактики лечения СКК.

Пациенты и методы исследования

Проведено проспективное исследование по типу «случай-контроль». Для этого из 384 чел., обратившихся на прием с заболеваниями периферической нервной системы, были отобраны 67 пациентов с клиническими признаками СКК – 57 женщин и 10 мужчин в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 55,8 лет), из которых 27 чел. имели симптомы на одной руке, 40 – на обеих руках. Таким образом, в основную группу вошли 107 случаев СКК. Диагноз ставился согласно критериям клинической диагностики СКК Американской ассоциации диагностической медицины (AAEM) пересмотра 2002 г., которые представлены в табл. 1 [10, 11].

В группу контроля был отобран 41 чел. в возрасте от 25 до 89 лет (средний возраст 51,9 лет) без вышеперечисленных симптомов и таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ревматоидный артрит, акромегалия, а также при отсутствии беременности. Данные группы СКК и группы контроля приведены в табл. 2. Возраст обеих групп имел близкое к нормальному распределение, статистически значимых различий между группами (в т.ч. по показателям пола) не было.

ЭМГ у пациентов с СКК проводилась с целью определения нарушения проведения по СН на уровне запястья, а также для исключения другой патологии, при которой поражается СН [8]. Во всех случаях проводилось исследование сре-

таблица 1: Клинические диагностические критерии СКК согласно ААЕМ, 2002.

Критерии включения:	
1.	Сенсорные симптомы (онемение и/или покалывание), по крайней мере, в двух пальцах (пальцы I–IV) в период не менее 1 месяца. Сенсорные симптомы могут быть постоянными или непостоянными (в случае постоянных симптомов должен быть период времени, когда симптомы были непостоянными). Вышеперечисленные симптомы могут сопровождаться болью, но изолированный болевой синдром не является убедительным основанием для постановки диагноза.
2.	Сенсорные симптомы (онемение и/или покалывание) усиливаются хотя бы одним фактором из нижеперечисленных: сон, вынужденная поза, повторяющиеся движения.
3.	Сенсорные симптомы (онемение и/или покалывание) облегчаются хотя бы одним фактором из нижеперечисленных: встряхивание или изменение положения руки, ношение ортеза на запястье.
4.	Болевой синдром более выражен в запястье, кисти или пальцах, нежели в локте, плече и шее.
Критерии исключения:	
1.	Сенсорные симптомы преобладают или изолированно выявляются в мизинце (в зоне иннервации локтевого нерва).
2.	Боль в шее или плече предшествует парестезиям в пальцах (шейная радикулопатия и/или плечевая плексопатия).
3.	Онемение и/или покалывание в стопах предшествует или сопровождает сенсорные симптомы в кистях (полинейропатия).
4.	Данные анамнеза, физического осмотра, указывающие на другую причину сенсорных симптомов (патология СН проксимальнее карпального канала, невропатия локтевого и лучевого нервов, плечевая плексопатия, шейная радикулопатия, патология головного и спинного мозга, полинейропатия).

таблица 2: Клинические характеристики пациентов и группы контроля.

	Группа СКК (n=107)	Группа контроля (n=41)
Возраст	55,8±11,7	51,9±12,8
М : Ж	22 : 85	11 : 30
Чувствительные нарушения в I–IV пальцах рук	105	0
Парестезии в кисти или пальцах рук	102	0
Ночные/утренние симптомы	92	0
Онемение и парестезии, облегчающиеся встряхиванием/удобным положением кисти	79	0

длинного и локтевого нервов на обеих руках с помощью стандартных программ на электромиографе KeyPoint (Medtronic, Дания). Исследование проводилось в теплом помещении по методикам, рекомендованным ААЕМ [10]:

1) *Методика 1* основывалась на определении разницы латентностей сенсорных ответов (потенциал действия нерва – ПД), которые регистрировались с IV пальца кисти при отдельной стимуляции срединного и локтевого нервов. Разница латентностей $\geq 0,4$ мс считалась патологической. ЭМГ-исследование выполнялось путем сравнения скорости проведения импульса по чувствительным волокнам срединного и локтевого нервов (ЛН) при электрической стимуляции проксимальнее запястья, когда катод стимулирующего электрода располагался между сухожилиями лучевого сгибателя запястья и длинной ладонной мышцы на расстоянии 14 см от активного регистрирующего электрода. Регистрирующие электроды помещали на IV палец кисти, при этом активный электрод находился на проксимальной фаланге пальца, а референтный – на средней (рис. 1). Данная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью – 85% и 97% соответственно (по данным ААЕМ, 2002). В то же время некоторые авторы указывают на недостаток данной методики у паци-

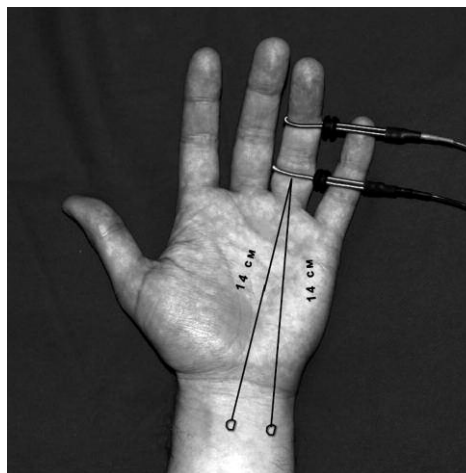


рис. 1: Техника методики 1 с измерением разницы латентностей сенсорных ответов ветвей СН и ЛН с IV пальца кисти с помощью раздельной антидромной стимуляции каждого нерва.

ентов с размером кисти больше среднего, т.к. в этом случае при соблюдении расстояния в 14 см стимуляция может происходить дистальнее карпальной связки [15]. Для того чтобы избежать возможной методической ошибки, все пациенты также были обследованы с использованием второй методики.

2) *Методика 2* (исследование функционального состояния СН) осуществлялась аналогично первой методике, но регистрирующие электроды располагались на проксимальной фаланге (активный) и дистальной (референтный) части средней фаланги указательного пальца. При этом стимулятор располагался проксимальнее карпальной связки без фиксированного расстояния от катода до активного электрода (рис. 2). Проведение импульса по СН считалось нарушенным при изменении одного из следующих показателей: дистальная латентность (ДЛ) $>3,6$ мс, амплитуда S-ответа (амплитуда ПД нерва) $\text{СН} < 15$ мкВ, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам (СРВ-СВ) < 56 м/с [4]. В случае выявления измененных ЭМГ-показателей СН оценивались аналогичные показатели ЛН, при этом сенсорный ответ определялся с

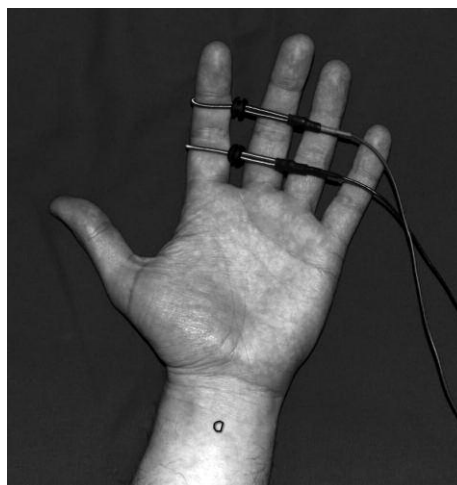


рис. 2: Техника методики 2 с исследованием сенсорных волокон СН на II пальце с помощью антидромной стимуляции.

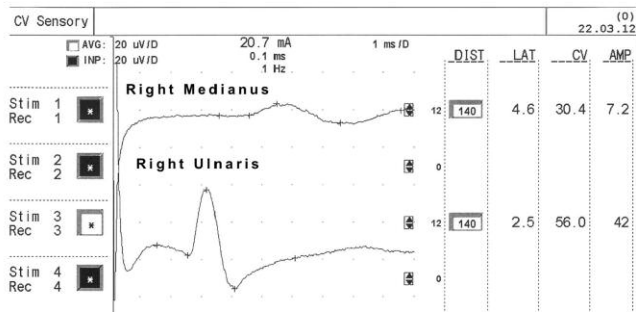


рис. 3: S-ответ срединного нерва (верхний ответ, показана увеличенная до 4,6 мс дистальная латентность) и S-ответ локтевого нерва (нижний ответ, показана нормальная дистальная латентность – 2,5 мс) при проведении методики 1 и регистрации ответов с IV пальца кисти.

безымянного пальца. На рис. 3 представлена ЭМГ пациента с СКК с измененными СН и ЛН. Данная методика позволяет не учитывать размеры руки пациента. Методика 2 проводилась всем пациентам параллельно с методикой 1 для определения оптимального алгоритма ЭМГ-исследования у пациентов с СКК.

Чувствительность и специфичность, определенные на выборке наших пациентов, достоверно не различались и составили: для методики 1 – 83% и 96%, а для методики 2 – 82% и 98% соответственно. Чувствительность метода определялась как отношение истинно-положительных результатов (ИП) к сумме ИП и ложно-отрицательных результатов (ЛО). Специфичность метода определялась как отношение истинно-отрицательных результатов (ИО) к сумме ИО и ложно-положительных результатов (ЛП) [6].

УЗИ выполнялось врачом функциональной диагностики на аппарате Philips JU 22 датчиками с частотой до 15 МГц. Пациент находился в положении сидя, предплечье – в положении супинации, кисть – в нейтральном положении. Оценивались целостность нерва обзорно от локтевого сустава до кисти, степень морфологических изменений срединного нерва (СМИ-СН), измерялись ширина и высота ствола СН на входе в карпальный канал (на уровне гороховидной кости) и на выходе (на уровне крючка крючко-

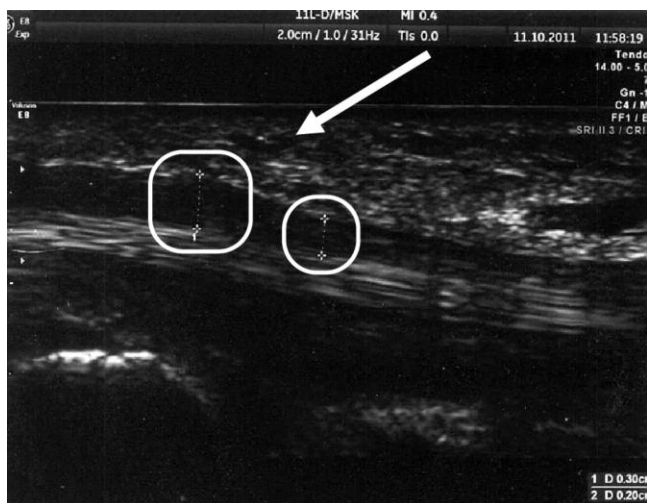


рис. 4: Размеры СН, измеренные с помощью УЗИ на проксимальном и дистальном участках нерва.

видной кости) для определения степени уплощения СН (СУ-СН) на уровне карпального канала. Оценка срединного нерва по УЗИ производилась по параметрам СМИ-СН и СУ-СН.

Поскольку СМИ-СН является качественным показателем, он оценивался по дискретной шкале по степени изменений от 0 до 3, где:

- *степень 0* (нет изменений);
- *степень 1* (минимальные изменения) – снижение экзогенности СН с сохраненной дифференцировкой пучковой структуры;
- *степень 2* (изменения средней степени тяжести) – снижение дифференцировки пучковой структуры нерва;
- *степень 3* (грубые изменения) – отсутствие дифференцировки пучковой структуры нерва, а также выраженная деформация нерва, например, по типу «песочных часов» [19].

Для оценки СУ-СН с помощью УЗИ-датчика под прямым углом к нерву измерялись высота и ширина нервного ствола на проксимальном и дистальном участках карпального канала, а также высчитывалось отношение ширины к высоте, т.е. степень уплощения (рис. 4).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 12.0 и статистического пакета программы Microsoft Excel 2003. Были проведены дисперсионный анализ (ANOVA), t-тест Стьюдента на достоверность различий между группами и корреляция Пирсона.

Результаты и обсуждение

ЭМГ. Латентность, амплитуда М-ответа и ПД нерва, а также скорость распространения возбуждения по моторным волокнам (СРВ-МВ) и скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам (СРВ-СВ) представлены в табл. 3 (в виде среднего значения и стандартного отклонения). Основные анализируемые показатели группы контроля и группы СКК – латентность, амплитуда М- и S-ответов, СРВ-СВ – значимо отличались между группами контроля и СКК ($p < 0,05$).

таблица 3: Результаты ЭМГ-исследования срединного нерва.

Показатели	СКК (n=107)	Группа контроля (n=41)
Дистальная латентность М-ответа, мс	5,7±2,0*	3,2±0,4
Резидуальная латентность, мс	4,5±1,9*	2,2±0,4
Амплитуда негативного пика М-ответа, мВ	5,4±3,1*	10,0±2,3
СРВ-МВ, м/с	53,0±6,5	62,1±5,2
Латентность ПД нерва при стимуляции на запястье, мс	3,5±2,7*	2,5±0,2
Амплитуда ПД нерва от изолинии до негативного пика, мкВ	11,5±10,2*	26,5±8,0
СРВ-СВ, м/с	31,8±16,8*	60,6±4,5

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$.

таблица 4: Чувствительность и специфичность ЭМГ при диагностике СКК.

	СРВ-СВ<49 м/с	СРВ-СВ<51 м/с	СРВ-СВ<56 м/с
Чувствительность	95%	93%	88%
Специфичность	83%	97%	98%

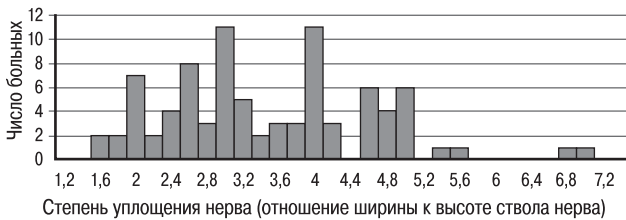


рис. 5: Распределение результатов показателя СУ-СН при УЗИ у пациентов с СКК.

В группе СКК в 12 случаях из 107 ЭМГ не выявила каких-либо патологических изменений. В этой связи для улучшения диагностических результатов в методике 2 мы изменили границы нормальных значений для показателя СРВ-СВ до 51 м/с и 49 м/с, после чего проанализировали группу СКК еще дважды, считая изменения патологическими при СРВ-СВ<51 м/с и <49 м/с соответственно. Это позволило снизить число ложноотрицательных результатов с 12 до 7 и получить оптимальное сочетание чувствительности и специфичности – 93% и 97% соответственно при пограничном СРВ-СВ=51 м/с. Для сравнения: при СРВ-СВ=56 м/с чувствительность и специфичность составили 88% и 98%, а при СРВ-СВ=49 м/с – 95% и 83% (табл. 4).

УЗИ. СУ-СН варьировала в группе пациентов с СКК в пределах 1,5–7,0 (3,53±1,21), в группе контроля – в пределах 1,5–3,9 (2,9±1,5). На рис. 5 показаны результаты УЗИ у пациентов с СКК.

Как видно в табл. 5, в группе СКК изменений со стороны СН не было выявлено у 15 пациентов (14%), минимальная СМИ-СН выявлена у 27 пациентов (25%), средняя СМИ-СН – у 39 (36%), выраженная СМИ-СН – у 26 (25%).

Для определения порогового значения СУ-СН при оптимальной чувствительности и специфичности УЗИ-диагностики нами было проведено исследование группы СКК для трех эмпирических показателей СУ-СН – 1,7, 3,0 и 4,5. Полученные результаты представлены в табл. 6.

таблица 5: УЗИ-показатели: степень морфологических изменений и степень уплощения СН.

Показатели	Среднее значение ± стандартное отклонение	Степень морфологических изменений по группам			
		0	1	2	3
Группа СКК					
СМИ-СН	1,7±1,0	15	26	35	25
СУ-СН	3,53 ±1,21	2,2±1,2	2,8±1,5	3,6±1,1	4,9±1,4
Группа контроля					
СМИ-СН	0,9±0,5	30	9	2	0
СУ-СН	2,9±1,5	1,9±0,9	3,2±1,2	4,1±1,1	–

таблица 6: Чувствительность и специфичность УЗИ при диагностике СКК.

СУ-СН	УЗИ СН (1,7)	УЗИ СН (1,7)	УЗИ СН (4,5)
Чувствительность	97%	73%	32%
Специфичность	48%	64%	75%
СМИ-СН	Степень морфологических изменений СН 1, 2 или 3		
Чувствительность	85%		
Специфичность	73%		

Показатель уплощения «1 : 3,0» оказался оптимальным с точки зрения соотношения чувствительности и специфичности, но при этом указанные параметры оставались достаточно низкими.

Как известно, сенсорные волокна наиболее чувствительны к компрессии, поэтому при СКК сенсорные волокна обычно раньше демонстрируют патологические изменения на ЭМГ-исследовании, чем моторные волокна [3, 13, 15]. Как видно из табл. 7, СРВ-СВ показала наибольшее число корреляций средней и высокой степени между разнообразными анализируемыми параметрами. Наши наблюдения показали самое раннее изменение СРВ-СВ из всех остальных ЭМГ-показателей при начальных проявлениях СКК и наибольшую информативность данного показателя.

Латентность ПД нерва (S-ответа) считается основным показателем в ранней диагностике СКК, который, по данным разных авторов, имеет условную норму от 3,1 мс до 3,8 мс [5]. Как видно из табл. 7, латентность S-ответа показала среднюю корреляцию только с СРВ-СВ (r=0,51), отсутствие корреляции с СРВ-МВ (r=0,05), амплитудой S-ответа (r=0,2) и амплитудой М-ответа (r=0,1). Вероятно, латентность S-ответа в большей степени подвержена

таблица 7: Степень морфологических изменений СН 1, 2 или 3.

	СМИ-СН	Размеры по УЗИ	ДЛ М-ответа	Амп. М-ответа	СРВ-МВ	Лат. S-ответа	Амп. S-ответа	СРВ-СВ	РЛ
Возраст	0,2	0,2	0,0	0,0	-0,1	-0,0	-0,29	-0,1	0,05
СМИ-СН		0,76***	0,26	-0,05	-0,03	0	-0,13	-0,32*	0,28
Размеры по УЗИ			0,16	-0,11	-0,02	-0,01	-0,07	-0,2	-0,17
Лат. М-ответа				-0,48*	-0,52**	-0,17	-0,57**	-0,68**	1
Амп. М-ответа					0,3*	0,1	0,33*	0,27	0,48*
СРВ-МВ						0,05	0,35*	0,28	-0,46*
Лат. S-ответа							0,2	0,51**	-0,17
Амп. S-ответа								0,71***	-0,57**
СРВ-СВ									-0,69**

Примечание: 0 < |r| < 0,3 – нет корреляции; *0,3 < |r| < 0,5 – слабая корреляция между параметрами; **0,5 < |r| < 0,7 – средняя корреляция между параметрами; ***0,7 < |r| – сильная корреляция между параметрами; Амп. – амплитуда; ДЛ – дистальная латентность; лат. – латентность; РЛ – резидуальная латентность.

погрешности измерения, т.к. в зависимости от размеров руки, протокола измерения, предпочтений специалиста, проводящего ЭМГ-исследование, и способа измерения (до негативного отклонения или до пика потенциала) данный показатель будет колебаться сильнее других параметров, отвечающих за сенсорные волокна.

Амплитуда S-ответа показала тенденцию к отрицательной корреляции по отношению к возрасту ($r=-0,29$), что, вероятно, подразумевает физиологическое снижение данного параметра у пожилых лиц, поэтому пограничные значения для данного показателя колеблются в пределах 15-20 мкВ [4]. Амплитуда S-ответа не показала значимой корреляции с латентностью S-ответа в отличие от СРВ-СВ. Из показателей М-ответа СН наиболее информативным оказалась дистальная латентность, показавшая среднюю корреляцию с амплитудой S-ответа и СРВ-СВ ($r=-0,57$ и $r=-0,68$ соответственно). Зависимость латентности S-ответа от размера руки, а также тенденция к зависимости амплитуды S-ответа от возраста пациента вызывают большую вариабельность данных показателей и объясняют значимость показателя СРВ-СВ.

При сравнении показателей ЭМГ лиц из группы контроля и пациентов с ложноотрицательными результатами ЭМГ ($n=7$) оказалось, что средние показатели ЭМГ этих семи человек значимо не отличались от группы контроля, за исключением амплитуды М-ответа ($p=0,02$) (табл. 8). Данный факт может говорить о необходимости пересмотра

таблица 8: Данные ЭМГ группы контроля и пациентов группы СКК с ложноотрицательными результатами.

Показатели	Группа контроля	Ложноотрицательные результаты ЭМГ
Дистальная латентность М-ответа, мс	3,2±0,4	3,4±1,1
Резидуальная латентность, мс	2,2±0,4	2,3±1,0
Амплитуда негативного пика М-ответа, мВ	10,0±2,3	7,8±3,2
СРВ-МВ, м/с	62,1±5,2	58,7±19,8
Латентность ПД-нерва при стимуляции на запястье, мс	2,5±0,2	2,5±1,0
Амплитуда ПД-нерва от изолинии до негативного пика, мкВ	26,5±8,0	28,9±12,2
СРВ-СВ, м/с	60,6±4,5	58,5±20,4

таблица 9: Данные ЭМГ и УЗИ пациентов группы СКК, разделенные на подгруппы 0-3 на основе показателя СМИ-СН по данным УЗИ.

Группы УЗИ	0	1	2	3	Различия между группами 0-1, р	Различия между группами 0-2, р	Различия между группами 0-3, р
Возраст	47,8±16	58±15	56,6±13	58±13	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
СУ-СН	2,2±1	2,8±1	3,6±1	4,9±1	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
Лат. М	5±2	5±2	5,6±2	6,3±2	$p=0,46$	$p=0,13$	$p<0,05$
Амп. М	5,2±2	5,1±2	4,8±3	4,6±4	$p=0,44$	$p=0,32$	$p=0,28$
Лат. S	3,4±1,4	3,9±3,7	4,1±1,4	4,9±1,8	$p=0,37$	$p=0,06$	$p<0,05$
СРВ-СВ	35,5±17	37,5±15	30,3±16	17,2±16	$p=0,37$	$p=0,20$	$p<0,05$

общепринятой нижней границы нормы М-ответа, составляющей 4 мВ [12], в сторону ее увеличения до 5-6 мВ в зависимости от средней популяционной нормы.

Резидуальная латентность (РЛ) не показала большей диагностической значимости, чем СРВ-СВ. По мнению И.П. Киперваса, определение РЛ при туннельных невропатиях нецелесообразно, т.к. при определении этого параметра принято считать участок нерва до вхождения в мышцу интактным (непораженным) [1, 4]. Другими словами, участок СН от локтя до запястья из-за частого вовлечения при СКК будет мешать адекватному определению РЛ.

Учитывая более высокие чувствительность и специфичность такого УЗИ-показателя, как СМИ-СН, по сравнению с СУ-СН (см. табл. 6), первый является наиболее информативным для изучаемой категории пациентов. Факт низкой информативности показателя СУ-СН при СКК подтверждается исследованиями других авторов [6]. Сильная положительная корреляция ($r=0,76$) между СМИ-СН и СУ-СН, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что выраженная деформация СН почти всегда ведет к морфологическим изменениям его структуры, что, однако, может не соответствовать степени тяжести СКК. В то же время на УЗИ часто обнаруживаются значимые морфологические изменения СН без выраженного его уплощения и деформации, что, вероятно, свидетельствует о сложном патогенезе развития компрессионной невропатии СН.

Согласно табл. 9, достоверные различия между показателями СРВ-СВ у пациентов с СКК, разбитых на группы по тяжести на основании данных УЗИ, определяются только между крайними подгруппами (0 и 3, $p<0,05$). Данный факт, вероятно, свидетельствует о низкой способности УЗИ-метода определять степень повреждения СН.

В наших наблюдениях УЗИ показала нормальную картину СН в 15 случаях СКК, тогда как ЭНМГ показала аналогичный результат в 7 случаях; таким образом, количество ложноотрицательных результатов при УЗИ примерно в 2 раза больше, чем при ЭМГ, что указывает на более высокую чувствительность миографического исследования для диагностики СКК. Также данный факт указывает на необходимость поиска нового патогномоничного признака, определяемого на УЗИ, для надежной диагностики СКК [18, 20].

Корреляция между УЗИ и ЭМГ была найдена только одна – между степенью СМИ СН и СРВ-СВ, она составила $r=-0,32$ (слабая корреляция). Учитывая практическое

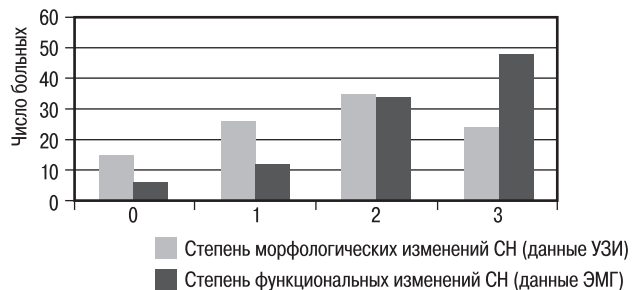


рис. 6: Сопоставление результатов ЭМГ и УЗИ.

Степень изменений СН: 0 – нет изменений; 1 – минимальные изменения; 2 – изменения средней степени тяжести; 3 – грубые изменения.

отсутствие корреляций между данными УЗИ и ЭМГ, нами было сделано предположение о несоответствии выраженности изменений на ЭМГ и УЗИ по степеням тяжести между собой. Для проверки этого пациенты из группы СКК были разделены на группы тяжести по результатам УЗИ и ЭМГ. Для УЗИ была взята шкала оценки на основе СМН-СН (см. раздел «Пациенты и методы»), а для ЭМГ шкала тяжести была сконструирована на основе протокола нейрофизиологической лаборатории клиники Мейо [12, 20].

ЭМГ-шкала тяжести поражения СН при СКК:

- группа 0 – отсутствие изменений;
- группа 1 – увеличение латентности S-ответа или снижение СРВ-СВ;
- группа 2 – изменения из группы 1 + увеличение дистальной латентности М-ответа;
- группа 3 – отсутствие S-ответов, снижение амплитуды М-ответа.

Полученные результаты отображены на рис. 6. В подгруппе 0 представлены ложноотрицательные случаи СКК, ука-

зывающие на более высокую чувствительность ЭМГ-метода. В подгруппе 3 доминирование столбца ЭМГ над УЗИ, возможно, объясняется тем, что только в половине случаев выраженные ЭМГ изменения СН сопровождаются грубыми морфологическими изменениями нерва. Несовпадение столбиков гистограмм указывает на несовпадение степеней тяжести СКК, вычисленных по ЭМГ и УЗИ параметрам. Данный факт подтверждается и работами других авторов [9, 14, 16, 19].

Таким образом, ЭМГ обладает большей чувствительностью в сравнении с УЗИ при диагностике СКК. Наиболее чувствительный и информативный диагностический показатель – СРВ-СВ, оптимальное диагностическое значение которого составляет 51 м/с. Степень морфологических изменений СН оказалась наиболее чувствительным УЗИ-показателем, который, тем не менее, значительно уступает по чувствительности и точности СРВ-СВ. УЗИ-показатели в большей степени зависят от возраста пациентов по сравнению с ЭМГ-показателями. Вопрос достоверной классификации тяжести поражения СН при СКК остается открытым и требует дальнейшего изучения и новых подходов.

Список литературы

1. Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром. Клиническая неврология. 2008; 1: 41–45.
2. Берзиньш Ю.Э., Думбере Р.Т. Туннельные поражения нервов верхней конечности. Рига: Зинатне, 1989.
3. Жулев Н.М., Осетров Б.А., Жулев С.Н., Лалаян Т.В. Невропатии: руководство для врачей. СПб: СПбМАПО, 2005.
4. Кунервас И.П. Туннельные синдромы. М: Ньюдиамед, 2010.
5. Меркулова Д.М., Меркулов Ю.А., Никитин С.С. Туннельные невропатии. Диагностика и принципы патогенетической терапии. Consilium Med. 2012; 2: 1–2.
6. Altman D.G., Bland J.M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. BMJ 1994; 308: 1552.
7. Bong C.K., Kwang-Ik J., Goo H.B. Comparison of sonography and electrodiagnostic testing in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J. Hand Surgery 2008; 33: 65–68.
8. Daube J.R., Rubin D.I. Clinical neurophysiology—companion CD. 3d ed. NY: Oxford University Press, 2009.
9. Dong-Wook R., Sang Hee I., Seong-Kyun K. et al. Median nerve conduction study through the carpal tunnel using segmental nerve length measured by ultrasonographic and conventional tape methods. Phys. Med. Rehabilitation 2011; 92: 1–2.
10. Jablecki C.K., Andary M.T., Floeter M.K. et al. Second literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2002; 25: 918–922.
11. Jablecki C.K., Andary M.T., So Y.T. et al. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1993; 16: 1392–1414.
12. Watson J.C. The electrodiagnostic approach to carpal tunnel syndrome. Neurol. Clinics 2012; 30: 460–461, 472.
13. Jilapalli D., Shefner J.M. Electrodiagnosis in common mononeuropathies and plexopathies. Semin. Neurol. 2005; 25: 196–203.
14. Mhoon J.T., Juel V.C., Hobson-Webb L.D. Median nerve ultrasound as a screening tool in carpal tunnel syndrome: correlation of cross-sectional area measures with electrodiagnostic abnormality. Muscle Nerve 2012; 46: 871.
15. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders, clinical and electrophysiologic correlations. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998.
16. Roll S.C., Case-Smith J., Evans K.D. Diagnostic accuracy of ultrasonography vs. electromyography in carpal tunnel syndrome: a systematic review of literature. Ultrasound Med. & Biolol. 2011; 37: 1542–1545, 1550.
17. Schuhfried O., Vacariu G., Kopf A., Paternosto-Sluga T. Relative slowing of the median antidromic sensory nerve conduction velocity to the ring finger in screening for carpal tunnel syndrome. J. Hand Surg. 2004; 29: 948.
18. Sunderland S. Nerve and nerve injuries. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978.
19. Tuncali D., Yuksel Barutcu A., Terzioglu A. et al. Carpal tunnel syndrome: comparison of intraoperative structural changes with clinical and electrodiagnostic severity. Br. J. Plastic Surg. 2005; 58: 1138.
20. Wernera R.A., Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. Clin. Neurophysiol. 2002; 113: 1373–1375.

Electromyography and ultrasound studies in the diagnostics of carpal tunnel syndrome

S.S. Nikitin, A.A. Maslak, A.L. Kurenkov, N.G. Savitskaya, S.G. Pripisnova

*Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS;
Medical Center of Ministry of Foreign Affairs;
Research Center of Children's Health RAMS;
Research Center of Neurology RAMS;
Central Institute of Traumatology and Orthopaedy, Ministry of Health (Moscow)*

Key words: carpal tunnel syndrome, tunnel neuropathy of median nerve, ultrasound examination, electromyography, diagnostics.

Carpal tunnel syndrome (CTS) is a clinical condition with sensory and motor manifestations related to median nerve (MN) compression at the wrist level. The goal of this study was to compare two diagnostics methods, electromyography (EMG) and ultrasound (US) examination, in establishing the most reliable and precise diagnostic approach to CTS. We examined 67 patients with clinical diagnosis of CTS and a control group of 42 healthy volunteers. For EMG and US, sensitivity and specificity parameters were calculated, and grading of the

severity of MN injury was assessed with these technologies. The sensitivity and specificity for EMG was 93% and 97%, and for US, 85% and 73%, respectively. The severity grades of MN injury defined by EMG and US did not correspond to each other. According to our data, EMG has higher sensitivity compared to US in the diagnosis of CTS. EMG also allows estimating quantitatively the severity of MN injury, while US method shows predominantly some qualitative estimation of MN injury in CTS.

Контактный адрес: Никитин Сергей Сергеевич – докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патологии мотонейрона ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН. 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail: nikitin-s@bk.ru;

Маслак А.А. – невролог ФГБЛПУ «Лечебно-оздоровительный центр МИД России»;

Куренков А.Л. – вед. науч. сотр. отд. психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН;

Савицкая Н.Г. – ст. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН;

Приписнова С.Г. – науч. сотр. отд. функциональной диагностики ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм

В.А. Садова, Г.Н. Бельская, Е.И. Львовская, Д.Б. Сумная, Д.Г. Кучин, И.А. Агманский, В.Ю. Шкаредных

ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет;

ГБУЗ Областная клиническая больница № 3;

ГБУЗ Стоматологическая поликлиника № 1;

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Целью работы являлось изучение клинических эффектов и динамики изменения параметров системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты при лечении пациентов в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм пептидным препаратом кортексин. В результате работы выявлена способность препарата достоверно снижать интенсивность процессов ПОЛ при черепно-мозговой травме. Клинический эффект выражался в уменьшении астенических проявлений, заметном расширении объема внимания и памяти, повышении работоспособности, увеличении темпа психической деятельности, что подтверждалось данными психометрических тестов. Установлено, что применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой и сочетанной черепно-лицевой травмы значительно повышает качество жизни пациентов, оказывает седативный и антидепрессивный эффект, снижает эпилептическую активность и уменьшает частоту эпилептических приступов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сочетанная травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, кортексин.

Основным звеном патогенеза черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является эндогенная интоксикация, вызываемая гиперреактивностью протеолиза, накоплением вторичных эндотоксинов пептидной природы, системным нарушением гомеостаза и вторичной гипоксией. Эти изменения сопровождаются нарушением ультраструктуры митохондрий клеток и нарушением энергетического обмена [9, 12]. В настоящее время не вызывает сомнений, что процесс перекисного окисления липидов играет важную роль в жизнедеятельности клетки [8, 14]. Повышенная интенсивность ПОЛ выявляется при большом числе заболеваний: ревматоидном артрите, гепатите, инфаркте миокарда и др., что свидетельствует о целесообразности использования в их лечении антиоксидантов [7, 20].

Нарушения энергетического метаболизма нервной ткани выражаются в разобщении окислительного фосфорилирования, переходе на анаэробное дыхание и снижение отношения АТФ/АДФ. В результате происходит закисление внутренней среды (лактацидоз), образование активных форм кислорода, что, в свою очередь, является дополнительным фактором интенсификации ПОЛ [14]. Активация ПОЛ в совокупности с воздействием других повреждающих факторов, сопутствующих ЧМТ, играет ключевую роль в возникновении и развитии отека головного мозга, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), дезинтеграции метаболических процессов в ткани мозга [10, 12, 13].

Окислительное повреждение нервной ткани приводит к дезорганизации клеточных мембран, изменению активности мембраносвязанных ферментов и, в конечном итоге, к гибели клеток по пути апоптоза и некроза. ПОЛ имеет

отношение и к нарушению функционирования рецепторов, метаболизма гормонов, нейротрансмиттеров и т.д. [8, 14]. Активация процессов ПОЛ объективно характеризует тяжесть патологического процесса и физиологического напряжения травмированного мозга [9, 10, 13]. По мере активации ПОЛ нарастает степень дезинтегративных преобразований мембранных структур клеток, существенно нарушается их функция, что может являться причиной более тяжелой ЧМТ [10, 17].

Современные представления о процессах, возникающих при повреждениях мозговой ткани, дают основание для применения в лечении черепно-мозговых и сочетанных травм в остром периоде препаратов пептидной структуры. Кортексин – один из новых препаратов этого класса [2, 3, 7, 11, 16]. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина; оказывает ГАМКергическое влияние; обладает антиоксидантной активностью, способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, иммуномоделирующими свойствами [2, 3, 4, 6, 11, 12].

Цель: изучить клиническую эффективность и влияние препарата кортексин на параметры системы ПОЛ и содержание металлопротеидов, обладающих антиоксидантной активностью (ферритина и церулоплазмينا) в терапии острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм.

Пациенты и методы исследования

Методом случайной выборки отобраны 144 пациента с черепно-мозговой и сочетанной травмами в остром перио-

де, одинаковые по тяжести поражения, в возрасте от 20 до 45 лет. Все больные получали идентичную базовую терапию. Пациенты были разделены на две группы. Группа А – 70 чел. с ушибами головного мозга легкой (35) и средней (35) степени тяжести, получавшие дополнительно 10 либо 20 внутривенных инъекций пираретама 20% (10,0 мл) при ушибах легкой либо средней степени тяжести, соответственно; группа Б – 74 чел. с ушибами головного мозга легкой (37) и средней (37) степени тяжести, получавшие дополнительно кортексин (10 мг кортексина, растворенного в 2,0 мл воды для инъекций в/м при ушибах легкой степени – № 10 и при ушибах средней степени тяжести – № 20).

С целью объективизации терапевтического действия сравниваемых препаратов и оценки их влияния на восстановительные процессы в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм, кроме общеклинических исследований, электроэнцефалографии, эхоэнцефалографии, рентгеновской или магнитно-резонансной компьютерной томографии, использовались данные нейропсихологического тестирования и неврологического исследования. Для оценки уровня тревоги больные были протестированы по шкале тревоги Гамильтона (ШТГ). При этом уровень тревоги оценивался следующим образом: менее 17 баллов – слабо выраженная тревога, 18–24 балла – субклинически выраженная тревога, более 25 баллов – клинически выраженная тревога. Уровень депрессии оценивался по ШДГ. При этом уровень депрессии оценивался следующим образом: до 7 баллов – депрессия отсутствует, 7–13 баллов – пограничное состояние, не требующее медикаментозной коррекции, 13–18 баллов – легкая депрессия, 18–24 балла – депрессия средней степени выраженности, более 25 баллов – тяжелая депрессия. Для субъективной оценки боли пациенты тестировались по пятибалльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), где 5 баллов соответствовало наиболее сильной боли, 0 баллов – отсутствию боли. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовалась унифицированная шкала MAST. Для оценки состояния когнитивных функций использовали Шкалу уровней когнитивных функций [15]. По данной шкале определяли уровень нарушения функций: I – нет реакции; II – генерализованная реакция; III – локализованный ответ; IV – спутанность-ажитация; V – спутанность-неадекватность; VI – спутанность-адекватность; VII – автоматизм-адекватность; VIII – целенаправленно адекватные поведенческие реакции. Результат лечения расценивался как хороший при отсутствии жалоб к моменту окончания лечения или их значительном уменьшении на фоне существенного регресса неврологических нарушений.

Удовлетворительный результат отмечали при уменьшении степени выраженности жалоб на фоне умеренной положительной динамики неврологического статуса, неудовлетворительный – при отсутствии положительной динамики жалоб на фоне сохраняющихся неврологических нарушений.

Параметры системы ПОЛ и содержание ферритина и церулоплазмينا в сыворотке крови определялись у больных с черепно-мозговыми и сочетанными травмами в остром периоде (в первые 10–14 дней после травмы). Группа контроля для соответствующих параметров составила 30 здоровых добровольцев.

Содержание продуктов ПОЛ оценивали спектрофотометрически в липидном экстракте исследуемых сред в гепта-

новой и изопропанольной фазах по методике И.А. Волчегорского и соавт. (1989). Результаты выражали в виде так называемого индекса окисления, для чего рассчитывали соотношение E232/E220 (диеновые конъюгаты) и E278/E220 (кетодиены и сопряженные триены) [19]. Для определения конечных продуктов перекисного окисления липидов (Шиффовы основания) использовали спектрофотометрический метод по Е.И. Львовской и соавт. (1991). Определение интенсивности индуцированного ПОЛ выполнялось по методу Е.И. Львовской (1998). Количественное измерение уровня ферритина в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного хемолюминесцентного иммуноанализа в автоматическом анализаторе IMMULITE Automated Immunoassay System. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови производилось по методу Равина (1956).

Статистическая обработка материала включала вычисление среднего арифметического (М), ошибки средней (m). Показатель достоверности различий (р) определялся с помощью коэффициента Стьюдента при нормальном распределении. Если наблюдаемый количественный признак не подчинялся нормальному распределению, то использовали непараметрические критерии с применением коэффициента U (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) и F-критерия Фишера. Вычислялся показатель линейной корреляционной связи Пирсона (r). Обработка данных производилась с помощью лицензионных программ STAT, Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика неврологического статуса больных в баллах по шкале MAST представлена на рис. 1. Как видно, в группе пациентов, получавших в комплексе лечения кортексин, отмечался отчетливый регресс очаговой неврологической симптоматики.

Наряду с двигательными, чувствительными, мозжечковыми и другими очаговыми неврологическими нарушениями особое место в клинической картине черепно-мозговой травмы в остром периоде занимали нейропсихологические расстройства (когнитивные и поведенческие), которые в некоторых случаях были доминирующими симптомами заболевания, особенно при ушибах головного мозга легкой и средней степени тяжести. К моменту выписки пациентов из стационара нейропсихологические нарушения часто являлись ведущими, и даже единственными, симптомами поражения нервной системы; при этом они существенно влияли на работоспособность и качество жизни. Динамика изменения указанных показателей (тревоги, боли, депрессии и когнитивных нарушений) до и после курса лечения

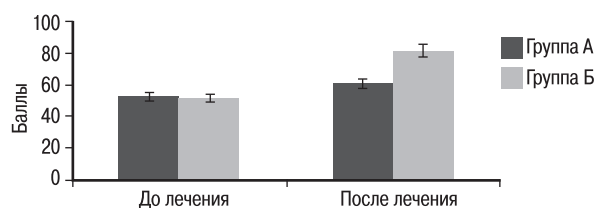


рис. 1: Динамика неврологического статуса пациентов групп А и Б в баллах по шкале MAST. Различия показателей в группе Б до и после лечения статистически значимы (* $p < 0,05$).

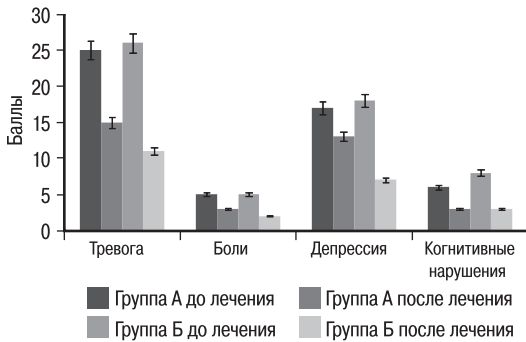


рис. 2: Динамика показателей тревоги, боли, депрессии и когнитивных нарушений в группах А и Б до и после курса лечения.

представлена на рис. 2. Как видно после лечения кортексином отмечалось достоверное ($p < 0,05$) качественное и количественное улучшение выполнения исследуемых нейропсихологических тестов.

У пациентов, получавших лечение как кортексином (группа Б), так и пирацетамом (группа А), отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение тревоги и депрессии. Согласно полученным данным, при лечении кортексином отмечался более выраженный антидепрессивный эффект, чем в группе больных, получавших лечение пирацетамом; при этом различия между группами после лечения оказались статистически значимыми. У пациентов выравнивался фон настроения, повышалась активность, инициатива. У больных с правополушарными лобными очагами отмечалось уменьшение эйфоричности, появлялось побуждение к целенаправленной деятельности, восстановительным занятиям, осознание своего дефекта.

Тревога, озабоченность, опасения, раздражительность, напряженность, утомляемость, пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, гипербозбудимость, неспособность расслабиться, страхи, бессонница после курса лечения кортексином уменьшались более значительно ($p < 0,05$) по сравнению с группой А. Аналогичная закономерность наблюдалась и для когнитивных нарушений: они после проведенного лечения статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшались в обеих группах, при этом более существенная положительная динамика выявлена в группе пациентов, получавших кортексин.

Общая оценка результатов лечения в группах представлены на рис. 3. В группе Б на фоне лечения кортексином получено статистически значимо больше ($p < 0,05$) хороших и меньше неудовлетворительных результатов лечения, чем у пациентов из группы А. Количество удовлетворительных результатов в группах достоверно не различалось.

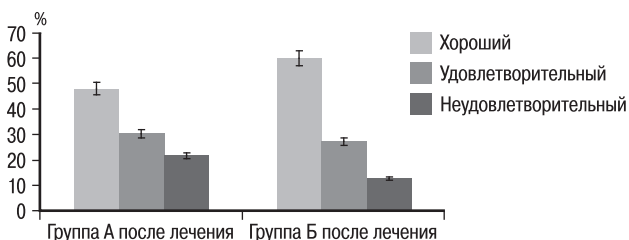


рис. 3: Общие результаты лечения в группах А и Б.

При исследовании состояния ПОЛ у пациентов вышеуказанных групп выявлено, что острый период черепно-мозговых и сочетанных травм сопровождался статистически значимым увеличением продуктов ПОЛ в сыворотке крови. В крови пациентов с травмами наиболее значительным было увеличение концентрации вторичных и конечных изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ: если прирост первичных изопропанол-растворимых продуктов составил 320% (группа А) и 215% (группа Б), то уровень вторичных увеличился до 406% (группа А) и 320% (группа Б), а уровень конечных продуктов – до 508% (группа А) и 360% (группа Б) соответственно. Возрастала концентрация и гептанрастворимых продуктов ПОЛ.

При черепно-мозговой и сочетанной травмах наиболее значимым было увеличение содержания конечных гептанрастворимых продуктов – до 300% (группа А) и до 160% (группа Б), а также вторичных гептанрастворимых продуктов – до 282% (группа А) и 106% (группа Б).

Исследование индуцированного ПОЛ, определяемого по концентрации первичных продуктов, выявило увеличение на 15% ($p > 0,05$) в группе А и на 32% ($p < 0,05$) – в группе Б. Уровень индуцированного ПОЛ, определяемый по содержанию вторичных продуктов, увеличился на 28% (группа А) и 46% (группа Б) при $p < 0,05$.

Определение содержания ферритина и церулоплазмينا в сыворотке крови показало, что применение кортексина не вызывает достоверных отличий их содержания у пациентов из вышеуказанных групп.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что острый период черепно-мозговых и сочетанных травм сопровождался активацией ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение всех категорий липопероксидов в сыворотке крови. Пациенты групп А и Б получали идентичную базовую терапию и отличались только использованием в группе А пирацетама, а в группе Б – кортексина. Антиоксиданты в обеих группах не назначались. Группы были сопоставимы по степени тяжести повреждения, возрасту и полу; у пациентов также отсутствовали сопутствующие хронические заболевания. Обращал на себя внимание тот факт, что при получении больными в комплексе лечения препарата кортексин активация процессов ПОЛ была выражена в меньшей степени. Острый период черепно-мозговых и сочетанных травм характеризовался повышением уровня антиокислительной активности, но, вероятнее всего, резервная мощность антиокислительной системы оказывалась недостаточной для полной компенсации усилившегося ПОЛ, соотношение изменялось в сторону прооксидантных факторов, и окислительная деструкция вносила, таким образом, свой вклад в развивающийся патологический процесс. Положительные клинические эффекты на фоне лечения кортексином, вероятно, можно объяснить как метаболическим механизмом его действия, так и антиоксидантной активностью. Данные исследования позволяют объяснить тот факт, что у пациентов, получавших лечение кортексином, существенно улучшалась результативность проводимой терапии. Это проявлялось более быстрым регрессом очаговой неврологической симптоматики, сокращением длительности нарушения сознания, более быстрым регрессом неврастенических жалоб. Таким образом, целесообразность применения

кортексина в остром периоде ЧМТ имеет достоверное биохимическое обоснование.

Заключение

Многочисленными исследованиями доказано, что препарат кортексин обладает тканеспецифическим влиянием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [1, 3, 5, 11, 16, 18]. Также отмечается наличие иммуномодулирующего эффекта у кортексина, что может быть связано с известным нейропротекторным действием данного препарата (в частности, с улучшением метаболизма нейроглии), а также его способностью восстанавливать резистентность ГЭБ, снижать проникновение антигенов мозга в кровь и тем самым ограничивать их контакт с иммунокомпетентными клетками [3, 4, 16, 18]. Рядом авторов отмечены антиоксидантные свойства кортексина [2, 6, 11].

При включении кортексина в комплексное лечение больных с ЧМТ выявлена способность препарата снижать интенсивность процессов ПОЛ. Общий для всех пациентов положительный эффект после курса терапии кортексином выразался в уменьшении астенических проявлений, заметном расширении объема внимания и памяти, повышении работоспособности, увеличении темпа психической деятельности, что подтверждалось данными психометрических тестов.

Лечение кортексином в остром периоде черепно-мозговой и сочетанной черепно-лицевой травм способствует ускоренному регрессу как неврологических, так и нейропсихологических проявлений ЧМТ. Уменьшая снижение памяти, внимания, повышая продуктивность умственной работоспособности, оказывая седативный и антидепрессивный эффект, снижая эпилептическую активность и уменьшая частоту эпилептических приступов, данный препарат способствует значительному улучшению качества жизни пациентов, перенесших черепно-мозговую травму.

Список литературы

1. *Алехнович А.В.* Кортиксин в комплексном лечении острых отравлений психофармакологическими веществами. Вестн. Российской военно-медицинской академии 2005; 1: 30–33.
2. *Белуосова Т.В.* Терапия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей – эффективность кортексина. TERRA MEDICA 2004; 1: 5–7.
3. *Волчегорский И.А.* Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Изд-во Челяб. гос. пед. ун-та, 2000.
4. *Герасимова М.М.* Коррекция аутоиммунных реакций с помощью кортексина в остром периоде ишемического инсульта. Нейроиммунология 2005; 1: 55–60.
5. *Герасимова М.М.* Патогенетическое обоснование новых подходов в лечении пояснично-крестцовых радикулопатий. Нейроиммунология 2005; 2: 177–178.
6. *Герасимова М.М., Слезкина Л.А.* Влияние кортексина на уровень антител к фактору некроза опухоли в остром периоде ишемического инсульта. Нейроиммунология 2005; 2: 173–174.
7. *Зинковский К.А., Яковлев Н.А., Морозов С.Г.* Клинико-иммунологические изменения у больных эпилепсией при терапии кортексином. Нейроиммунология 2005; 2: 185–186.
8. *Кобелев М.В.* Активность процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности липидов крови при анестезии пропофолом или тиопенталом натрия. Вестн. Российской военно-медицинской академии 2011; 1: 424–425.
9. Кортиксин. Пятилетний опыт отечественной неврологии (под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова). СПб.: Наука, 2005.
10. *Львовская Е.И., Держвинский Н.В., Садова В.А., Сумная Д.Б.* Процессы перекисного окисления липидов в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестн. межд. акад. наук экологии и безопасности жизнедеятельности 2011; 3: 145–147.
11. *Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шмяков С.Я., Лифшиц Р.И.* Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. Вопр. мед. химии 1991; 4: 92–94.
12. *Могельницкий А.С., Степанова Т.Н.* Применение кортексина в комплексном лечении афазии в остром периоде ОНМК. Нейроиммунология 2004; 2: 72–73.
13. *Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнина А.В.* Кортиксин в лечении гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. В сб.: Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней: Мат-лы Первого Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». Красноярск, 2003. Т.1: 125.
14. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты (под ред. Е.Б. Меньшиковой, В.З. Ланкина, Н.К. Зенкова). М.: Слово, 2006.
15. *Петухова О.В.* Особенности метаболической реакции у пострадавших с политравмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинск-Кузнецкий, 2002.
16. *Потапов А.А., Гайтур Э.И.* Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова). М.: Антидор, 1998. Т.1: 152–169.
17. *Розанов В.А., Цепколенко В.А., Клаупик Л.Э.* Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме. Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1998; 2: 37–41.
18. *Сумная Д.Б., Львовская Е.И., Садова В.А. и др.* Энергетический обмен, перекисное повреждение и защитная роль актовегина в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм. В сб.: Сочетанная черепно-мозговая травма. Проблемы и поиски их решения: Мат-лы зональной научно-практич. конф. (под ред. А.Ю. Савченко, А.Г. Калининцева). Омск, 2007: 39–43.
19. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников (под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой). М.: Антидор, 2002.
20. *Cuzzocrea S., Riley D.P., Caputi A.P., Salvemini D.* Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol. Rev. 2001; 53: 135–159.

Clinical and biochemical assessment of dynamics of an acute period of brain injury and combined cranio-facial injury

V.A. Sadova, G.N. Bel'skaya, E.I. L'vovskaya, D.B. Sumnaya, D.G. Kuchin, I.A. Atmansky, V.Yu. Shkarednykh

*Ural State University of Physical Culture;
South-Ural State University;
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3;
Stomatological Out-patient Clinic № 1;
South-Ural State Medical University (Chelyabinsk)*

Key words: traumatic brain injury, combined cranio-facial injury, lipid peroxidation, antioxidant system, cortexin.

The purpose of the study was to assess clinical effects and dynamics of the changes in the parameters of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with acute traumatic brain injury and combined injuries treated with the peptide drug cortexin. As the result of this work, the ability of the drug to reduce the intensity of the of lipid peroxidation process in brain injury was revealed. Clinical effect was expressed by the reduction of asthenic symptoms, significant improvement of attention and

memory, and increase of the working capacity and the tempo of mental activity, which was confirmed by psychometric tests. It was shown that cortexin use in an acute period of traumatic brain injury and combined cranio-facial injury significantly increased the patients' quality of life, had sedative and antidepressant effect, reduced epileptic activity and decreased the frequency of epileptic seizures.

Контактный адрес: Сумная Дина Борисовна – докт. мед. наук, проф. кафедры биохимии, ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры, 454081, Челябинск, ул. Орджоникидзе, д. 1; e-mail: sumniyd@mail.ru;

Садова В.А. – доц. каф. биохимии ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

Бельская Г.Н. – проф. каф. неврологии ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет;

Львовская Е.И. – проф. каф. биохимии ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры;

Кучин Д.Г. – гл. врач ГБУЗ Стоматологическая поликлиника № 1;

Атманский И.А. – зав. каф. травматологии ФГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет;

Шкарёдных В.Ю. – зав. отд. ГБУЗ Областная клиническая больница № 3.

Общие принципы нейронной организации ядер дорсального таламуса человека

Л.А. Бережная

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В ядрах дорсального таламуса (VA, VL, AV, AM, AD, MD) человека изучены нейроны методом Гольджи. Метод позволил идентифицировать виды длинноаксонных густоветвистых нейронов (I тип): кустовидные и кустовидные шишковидные среднего размера, крупные и гигантские кустовидные, древовидные, кисточковые, двухпучковые и переходные формы нейронов. Идентифицированы также виды длинноаксонных редковетвистых: короткодендритные и ретикулярные нейроны. II тип нейронов – короткоаксонные нейроны (интернейроны) – представлен гладкодендритными, «лохматодендритными» и длиннодендритными клетками. Дана классификация нейронов ядер дорсального таламуса, установлены закономерности внутренней организации этих ядер.

Ключевые слова: человек, мозг, таламус, ядра, нейроны.

Структуре нейронов в коре головного мозга и в подкорковых образованиях животных и человека посвящено достаточно много работ, но до настоящего времени нет единого взгляда на нейронный состав таламических ядер у человека и животных. В зарубежной литературе существует лишь описательная морфологическая характеристика нейронов, не позволяющая представлять, о каких клетках говорит тот или иной автор, а в отечественной литературе имеется классификация нейронов таламуса лишь у месячных щенят собаки [17]. Очевидно, что для такого важного образования как таламус человека, объединяющего практически все потоки информации и передающего их на кору, необходимо детальное изучение нейронной организации его ядер и уточнение классификации соответствующих нейронов.

В литературе имеются работы по классификации клеток мозга млекопитающих на основе строения их сомы, ее формы, размера ядер, а также по степени покрытия сомы синапсами. Однако не тело нейронов, а их дендриты являются теми структурами, которые различаются не только между собой у разных нейронов, но и отличают их от других клеток организма и составляют наибольшую часть клетки. Геометрия рецепторного аппарата у различных нейронов не одинакова. Отсюда возникает необходимость классифицировать нейроны по геометрии их дендритов.

Попытки классифицировать нейроны по строению дендритов предпринимались и ранее. E. Ramon-Moliner [44–46] выделял два самых древних типа клеток: лептодендритические, с длинными слабо ветвящимися дендритами, и лофодендритические. Автор предположил, что от первых произошли изодендритические (ретикулярные и другие редковетвистые нейроны), аллодендритические (специализированные) и идиодендритические (высокоспециализированные) клетки, а лофодендритические дали начало пирамидным клеткам [45]. Эта классификация в настоящее время не получила должного распространения.

Важная роль дендритов нейронов в различных структурах мозга подтверждена в работах отечественных [15, 18, 19, 23–26, 31, 32] и зарубежных исследователей [35, 46, 47]. В ядрах дорсального таламуса человека зрелого возраста нейронная организация методом импрегнации серебром изучена явно недостаточно; поэтому целью настоящего исследования являлась идентификация нейронов по структуре их дендритов, а также их классификация и выявление общих принципов нейронной организации ядер.

Материал и методы исследования

В настоящей работе использовался аутопсийный материал мозга человека в возрасте от 39 до 80 лет, всего 30 случаев. Мозг резался во фронтальной и сагиттальной плоскостях на пластины толщиной 0,5 см, из которых вырезались блоки, содержащие исследуемые таламические ядра. Взятие материала осуществлялось в течение 6–10 час после смерти. Материал резался на вибротоме (Series 1000, USA). Исследовались серийные срезы сагиттальной и фронтальной проекций таламуса людей, погибших от различных заболеваний, не связанных с неврологической или психической патологией. Для окраски гистологическими методами блоки фиксировались в течение периода от 2 недель до 1 месяца (иногда более) в 4% параформальдегиде. Использовался метод Гольджи в модификации (срезы 180–250 мкм) [21]. Точные зарисовки нейронов проводились на микроскопе ORTOLUX (Leitz, Германия) с рисовальным аппаратом при увеличении в 400 раз.

Исследовались нейроны ядер дорсального таламуса: вентрального переднего (VA), вентрального латерального (VL), переднего вентрального (AV), переднего медиального (AM), переднего дорсального (AD) и медиодорсального (MD). Для классификации нейронов по структуре их дендритов проводился анализ трех зон дендритов: проксимальная часть дендрита, дистальные части и фокус максимальной ветвления дендрита (точка, из которой выходят более чем два дендрита).

Результаты и обсуждение

Нейроны исследуемых ядер таламуса подразделяются на два типа: длинноаксонные и короткоаксонные. Тип — длинноаксонные нейроны — характеризуется тем, что аксоны нейронов выходят за пределы тех образований, где находятся их тела. У короткоаксонных клеток аксон ветвится в пределах этого же образования, а чаще в пределах ветвления своих дендритов.

Длинноаксонные нейроны человека зрелого возраста включают два класса: густоветвистые и редковетвистые.

Класс густоветвистых нейронов (переключательных), составляющих основную массу длинноаксонных клеток в исследуемых ядрах, содержит следующие виды нейронов: кустовидные, древовидные, кисточковые, двухпучковые и переходные формы. Эти виды нейронов в ядрах таламуса представлены неодинаково. Основными нейронами в ядрах являются кустовидные клетки.

Кустовидные нейроны (нешиповые) имеют сомю среднего размера (рис. 1.1). Их дендриты характеризуются боль-

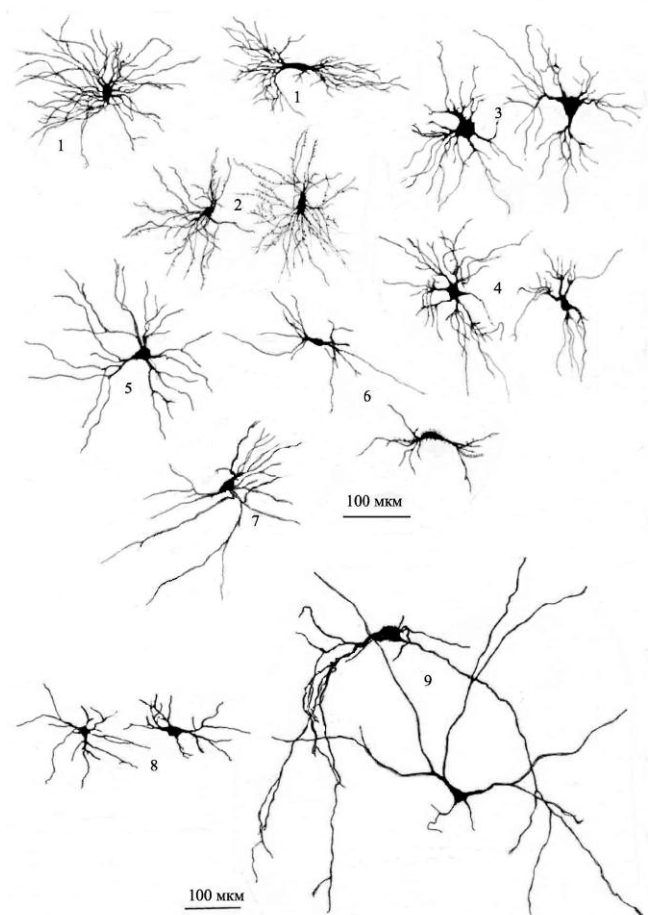


рис. 1: Зарисовки длинноаксонных нейронов ядер дорсального таламуса человека (метод Гольджи).

1.1, 1.2 – кустовидные нейроны среднего размера; 1.3 – гигантские кустовидные нейроны; 1.4 – кисточковые нейроны; 1.5 – древовидный нейрон; 1.6 – двухпучковые нейроны; 1.7 – переходный нейрон; 1.8 – короткодентритные нейроны; 1.9 – ретикулярные нейроны.

шим количеством разветвлений, отходящих не только от проксимальных отростков, но и от сомы. Короткий, очень толстый отросток распадается сразу на куст тонких ветвей. Фокус максимального ветвления очень выражен и приближен к соме. Встречаются также единичные кустовидные нейроны с сомой среднего размера, содержащие шипики (рис. 1.2). Распределение шипиков по ходу дендритной ветви неравномерное, наблюдается сгруппированность по 2-4 шипика. Редко встречаются кустовидные нейроны с крупной сомой или гигантской (рис. 1.3). Принцип ветвления дендритов у таких нейронов идентичен ветвлению дендритов кустовидных нейронов среднего размера. Характер ветвления дендрита — по-видимому, стабильный признак нейронов, поскольку прослеживается у нейронов в разных ядрах таламуса человека, собаки [19], крысы [40]. На крысах у подобных нейронов вентрального латерального ядра таламуса была определена биохимическая чувствительность. Авторы показали, что к таким нейронам подходят афференты из мозжечка, которые содержат глутамат [40].

Кисточковые нейроны (рис. 1.4) характеризуются особенными толстыми проксимальными частями дендритов, отходящими от сомы и которые часто на конце имеют расширение с отходящими тонкими, повторно делящимися, дендритными ветвями в виде кисти. Шипиков на дендритах нет. Фокус максимального ветвления хорошо выражен.

Классические кисточковые нейроны были найдены нами только в VA ядре. Особенностью таких клеток является выход множества коротких веточек из одной точки и присутствие среди них 1–2 более длинных.

В AV ядре тоже было обнаружено большое количество кисточковых клеток, но кисти этих нейронов были более длинные, чем у классических нейронов вентрального переднего ядра. Увеличение длины дендритной кисти у кисточковых нейронов этого ядра человека можно связать с нарастанием числа вероятностных афферентов [19] в мозге человека, контактирующих с этими клетками. Для вероятностных афферентов характерны редкие одиночные контакты. Увеличение длины ветви позволяет увеличить количество контактов с коллатералами либо одного афферента, либо с разными. У кисточковых нейронов, как и у кустовидных клеток, фокус максимального ветвления очень выражен. Тонкие дендриты выходят из одной точки. Одновременный приход импульсов по дендритам в одну точку, вероятно, может суммироваться и проходить к телу по более толстому проксимальному отростку к соме без затухания.

Древовидные нейроны (рис. 1.5) имеют сомю среднего размера и характеризуются тем, что их дендриты более равномерно и последовательно ветвятся. Фокус максимального ветвления выделить не удается. Эти клетки более изящны, чем кустовидные и кисточковые нейроны. Проксимальный отросток более вытянут, не так резко контрастирует по толщине, как у кустовидных и кисточковых, с дистальными отростками дендритов. Отходящие от проксимального отростка ветви более тонкие, шипиков нет. Отрезки основного ствола дендрита между отходящими боковыми ветвями длинные. У крысы к подобному нейрону вентрального переднего ядра таламуса подходят афференты из базальных ганглиев, содержащие ГАМК [40]. Указанные авторы полагают, что афференты, приходящие как к древовидным нейронам, так и к кустовидным нейронам вентральных передних ядер таламуса, содержат

ГАМК и глутамат и способны модулировать информацию, передаваемую в кору этими нейронами [40].

Двухпучковые нейроны (рис. 1.6) характеризуются вытянутым веретеновидным телом, с противоположных концов которого от проксимальных частей дендритов отходят пучки более тонких, повторно делящихся ветвей. Двухпучковые клетки могут быть шипиковыми и нешипиковыми и отнесены нами к длинноаксонным. Фокус максимального ветвления выражен хорошо и приближен к соме.

В.Б. Бабминдра и Т.А. Брагина [5], исследуя медиодорсальное ядро кошки в опытах с ретроградным транспортом пероксидазы хрена, описали нейроны, которые они назвали клетками III типа и которые при сравнении оказались идентичны двухпучковым клеткам, описанным в настоящей работе. Авторы проводили также опыты по экстирпации префронтальной коры у кошек и отметили, что у клеток III типа в медиодорсальном ядре наблюдался хроматоллиз [5]. Это свидетельствует о том, что эти клетки посылают свои аксоны в кору, т.е. являются длинноаксонными проекционными нейронами. Идентичность двухпучковых нейронов человека и клеток III типа кошки по их строению позволяет нам с уверенностью говорить о принадлежности двухпучковых клеток человека к длинноаксонным нейронам. Авторы [5] считают, что эти нейроны отличаются от типичных релейных клеток медиодорсального ядра по характеру ветвления их аксонов, форме и размеру тела клетки и полагают, что клетки III типа могут осуществлять ассоциативную функцию. Заманчиво было бы предположить, что и у человека двухпучковые клетки способны осуществлять ассоциативную функцию, но, на наш взгляд, ассоциативный процесс является весьма сложным, и один вид клеток не может определять такую функцию.

Переходные нейроны (рис. 1.7), выявленные у человека, наблюдались в кустовидных и кисточковых видах. Характеризуются они наличием дендритов с разным характером ветвления, отходящих от одной и той же сомы. Среди средних кустовидных нейронов наблюдаются переходные формы клеток, у которых последовательное отхождение части боковых дендритных ветвей от основного ствола говорит о принадлежности этих дендритов к древовидному виду нейронов (рис. 1.7, стрелки). Другая же часть дендритных ветвей схожа с ветвлением дендритов кустовидных нейронов.

Интересны переходные кисточковые клетки. Основную массу клеток AV ядра составляют кисточковые нейроны, но они отличаются от кисточковых клеток, описанных в вентральном переднем ядре. От сомы клетки отходят проксимальные отростки, иногда довольно толстые, конец которых имеет характерную расширенную площадку или кулю, характеризующую дендриты кисточковых клеток.

От нее в разные стороны отходят тонкие ветви разной длины. Не все проксимальные отростки у одной и той же клетки имеют подобное строение. У переходных кисточковых клеток отдельные дендритные ветви по характеру ветвления похожи на кустовидные или древовидные нейроны.

Сравнение выявленных методом серебрения крупных и среднего размера нейронов человека с такими же нейронами животных показало, что все нейроны человека по

структуре своих дендритов идентичны длинноаксонным нейронам млекопитающих.

Наличие у крупных и средних нейронов длинных аксонов в таламусе показано в экспериментальных работах с удалением у субприматов [1] и приматов [42] новой коры. Исчезновение в релейных моторных ядрах таламуса животных (вентральном переднем и вентральном латеральном) большинства нейронов крупного и среднего размера еще раз позволяет убедиться в том, что крупные и среднего размера клетки, относятся к длинноаксонным релейным нейронам, проецирующимся как на кору, так и на другие подкорковые образования. Мелкие же клетки оставались сохранными, т.к. являются короткоаксонными.

Класс редковетвистых нейронов содержит следующие виды: короткодендритные и ретикулярные нейроны.

Редковетвистые короткодендритные клетки (рис. 1.8) по характеру ветвления дендритов являются пограничными нейронами между густоветвистыми клетками и редковетвистыми. Дендриты у этих клеток, отходящие от сомы – прямые и последовательно ветвящиеся, как и у густоветвистых древовидных нейронов, но эти дендриты короче и расстояние между боковыми ветвями тоже короткие. Чаще всего дендриты указанных нейронов нешипиковые. Фокус максимального ветвления этих нейронов не определяется. Такие нейроны в исследуемых ядрах таламуса (кроме переднего медиального ядра) встречаются редко. Подобные длинноаксонные нешипиковые короткодендритные нейроны среднего размера в наружном коллатеральном теле млекопитающих описывала и Е.Г. Школьник-Яррос [33].

В переднем медиальном ядре таламуса выявляются редковетвистые короткодендритные нейроны двух разновидностей – нешипиковые и шипиковые. Размеры их тел также разнятся. Нешипиковые нейроны могут быть среднего и более крупного размера. Вторая разновидность короткодендритных нейронов имеет мощные грубые крупные тела, иногда округлые, но чаще полигональной формы. Короткие толстые проксимальные отростки распадаются на тонкие ветви дендритов, которые имеют шипики. Шипики разные – есть классические с хорошо оформленной головкой, но есть и в виде палочек. Палочковидные шипики, как показывают электронно-микроскопические работы [2, 15, 41], являются менее дифференцированными образованиями по сравнению с типичными шипиками с головкой. Такие шипики могут быть разной величины и формы, в их цитоплазме могут быть зачатки шипикового аппарата и характерный мелкогранулированный матрикс [15]. В работе на животных показано, что шипиковый аппарат в палочковидных шипиках может быть представлен одной вакуолью [2], а не классическим шипиковым аппаратом в виде уплощенных цистерн эндоплазматического ретикулума, наблюдаемых в классическом шипике. Расположены шипики на ветвях дендритов ближе к проксимальным концам.

Появление шипиковых форм нейронов в ядрах дорсального таламуса рассматривается нами у человека как пластическая перестройка нешипиковых нейронов с целью улучшения качества принимаемого сигнала [9]. О функциональной роли дендритных шипиков позвоночных животных имеется несколько точек зрения [4, 6, 18, 19, 22, 28, 34, 37–39, 47]. Ранее основной функцией шипиков считалось

увеличение рецептивной поверхности поля для установления контактов с разветвленными терминалями аксонов других нейронов. Кроме того, предполагалось, что они могут действовать как коллекторы [37]. Современные представления о функции шипиков основываются на физиологических исследованиях, сформированных еще в 1985 г. Предполагается, что входное сопротивление шипика выше, чем сопротивление самой дендритной ветви. Во время электрической стимуляции афферентов постсинаптические шипики претерпевают ряд изменений формы и цитохимии, что может усиливать (повышать) передачу электрического заряда к основной дендритной ветви [37].

У отдельных короткодендритных нейронов в переднем медиальном ядре таламуса наблюдается сочетание шипиковых дендритных ветвей и гладкоствольных.

Интересно, что наличие крупных тел у короткодендритных клеток не отмечалось ни в одной работе других авторов. Какую функциональную нагрузку несут эти клетки, еще предстоит выяснять в морфофизиологических работах.

У животных (щенят собаки) Т.А. Леонтович [19] отмечала, что короткодендритные нейроны (переключательные карликовые) среднего размера обладают шипиками, которые распределены равномерно вдоль более дистальных частей дендритов.

Редковетвистые длинноаксонные короткодендритные нейроны также одинаковы во всех ядрах и, как показано в настоящей работе, основная масса этих нейронов среднего размера на своих дендритах во всех исследованных нами ядрах шипиков не имеют.

Редковетвистые короткодендритные нейроны и схожие с ними по характеру ветвления дендритов густоветвистые древовидные клетки не имеют четко выраженного фокуса максимального ветвления дендритов, как у кустовидных клеток, поэтому и принцип проведения импульсов на дендритах у клеток, вероятно, иной, чем у кустовидных. Древовидные нейроны с последовательным характером боковых ветвлений дендритов от ствола, имеющих большие отрезки ствола между ветвями и достаточно широкими дендритными площадками между стволом и дендритной ветвью (узлы ветвления) рассматриваются рядом авторов как места блокады приходящих по ветвям импульсов [3, 10]. С авторами можно согласиться, поскольку суммацию импульсов при больших отрезках ствола между дендритными ветвями, вероятно, получить сложно, если разряды не высокочастотные.

У короткодендритных нейронов с подобным последовательным ветвлением дендритов, как и у древовидных, но с короткими отрезками между боковыми ветвями (т.е. дендритные узлы разветвления дендритных ветвей сближены по стволу), следующие друг за другом импульсы могут догонять предыдущий импульс и суммироваться. То, что в узлах ветвления дендритов осуществляется регуляция проведения импульсов и логических операций, было описано в ряде работ [3, 10, 35]. Именно в узлах ветвления дендрита методом электронной микроскопии показано присутствие энергетических структур, которые могут способствовать регуляции проведения импульсов — митохондрий и гранулярного ретикула [2, 11, 12, 17, 43], а также вакуолей, которые, по нашему мнению, являются шипиковым аппаратом и могут служить «резонаторами», усиливающими

сигналы аналогично классическим шипикам. У более примитивных животных, таких как беспозвоночные, как и у некоторых позвоночных, методом электронной микроскопии показано, что вакуоли — это недостаточно развитый шипиковый аппарат [2, 11].

Редковетвистые ретикулярные нейроны (рис. 1.9) очень редко рассеяны среди других густоветвистых клеток таламуса. Размер тела этих клеток различен. Сомы этих клеток могут быть крупного и среднего размера и чаще веретенообразно вытянуты. Дендриты очень длинные, толстые и прямые, лишь иногда можно наблюдать дихотомическое ветвление ближе к дистальным концам. Фокус максимального ветвления не определяется.

Если сравнивать редковетвистые длинноаксонные ретикулярные нейроны трех передних ядер, двух релейных моторных, медиодорсального ядра и в других структурах мозга, то ветвление дендритов этих клеток идентично во всех структурах мозга.

Ретикулярные клетки таламических ядер, по-видимому, относятся к древнему интеграторному типу длинноаксонных клеток, составляющих ретикулярную формацию, т.к. они идентичны по строению. Эти клетки рассеяны в виде единичных элементов во всех ядрах дорсального таламуса, что показано в настоящей работе и в подкорковых образованиях и коре [16, 19, 21, 25, 48]. В более поздней работе [19] было высказано предположение, а затем показано наглядно, что такие нейроны животных формируют единую ретикулярную систему клеток вплоть до коры головного мозга; по нашему мнению, в этом аспекте человек не является исключением среди млекопитающих.

В настоящей работе идентифицированы три вида короткоаксонных нейронов (рис. 2 а–в).

На характер ветвления дендритов короткоаксонных клеток обратил внимание S.R. Cajal [36], исследуя ядра сенсорных систем таламуса. В 1959 г. Т.А. Леонтович, изучая ядра дорсального таламуса собаки и кошки, подробно описала дендриты и аксоны этих клеток [18]. В последующие годы на животных эти клетки были показаны многими исследователями [39, 41, 49, 50–53]. Если большинство авторов описывали короткоаксонные клетки животных, акценти-

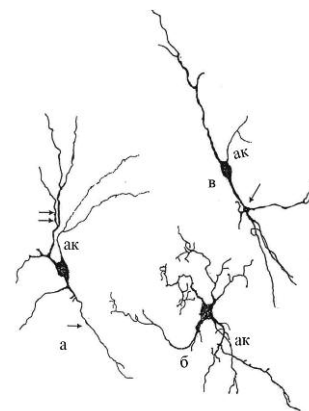


рис. 2: Короткоаксонные нейроны (метод Гольджи):
а) гладкодендритный нейрон, стрелки — варикозные расширения дендрита;
б) «лохматодендритный» нейрон; в) длиннодендритный нейрон, стрелка — расширенная площадка дендрита, ак — аксон.

руа внимание на длине и ветвлении аксона этих клеток, то в некоторых работах [18, 19] особое внимание уделялось характеру и особенностям ветвления дендритов. Были описаны два вида короткоаксонных клеток: «лохматые» (название автора) и гладкодендритные.

Короткоаксонные клетки (интернейроны) во всех изученных нами ядрах дорсального таламуса человека идентичны по характеру ветвления дендритов. В медиодорсальном ядре, помимо двух видов клеток – гладкодендритных и «лохматодедритных» (название «лохматые» нейроны заменено «лохматодедритными» потому, что идентификация нейронов проводилась по структуре дендритов, а не по самой клетке), – нами найдена еще одна разновидность мелких короткоаксонных клеток: длиннодендритные.

Короткоаксонные гладкодендритные нейроны (рис. 2а) в мозге человека зрелого возраста характеризуются особыми редкими расширениями (варикозностями) по ходу дендритных ветвей. Само существование варикозностей на дендритах отдельных клеток в нормальной нервной ткани долго не признавалось, хотя они были выявлены во многих структурах: в слуховых ядрах птиц и млекопитающих [14], таламических ядрах шеняты собаки [19] и, как показано в настоящей работе, они же существуют на дендритах короткоаксонных гладкодендритных нейронов в ядрах дорсального таламуса человека (рис. 2а). В электронномикроскопических исследованиях показано, что варикозности существуют на дендритах определенных видов клеток и являются зонами синаптической плотности у многих представителей филогенетического ряда. По мнению Л.С. Богословской и соавт. [13], варикозности существенно обогащают возможности дендритных ветвлений как функциональных преобразователей потока импульсов. Варикозность небольшой длины может блокировать распространение возбуждения. Поверхность варикозности может служить сумматором поступающих на него возбуждающих воздействий и, как предполагает автор, расположенные на них синапсы могут менять величину задержки при распространении импульса к соме клетки в широких пределах [13].

К гладкодендритным мелким клеткам относятся почти все разновидности короткоаксонных клеток, описанные в коре [26, 27, 29]; вероятно, что эти короткоаксонные гладкодендритные нейроны (интернейроны) коры и подкорковых образований мозга выполняют какую-то одинаковую определенную функцию.

«Лохматодедритные» нейроны (рис. 2б), дендритные ветви которых извилисты и опушены короткими выростами, на концах имеют головку, сходную с шипиковой. Наличие этих выростов придает нейрону характерный вид, что и отразилось в названии нейронов. В предыдущих наших работах было показано, что такие нейроны являются позитивными по кальцитрину [7, 8]. Предположительно этот кальций-связывающий белок обладает модулирующими свойствами.

Длиннодендритные нейроны (рис. 2в) имеют длинные проксимальные части дендритов, на которых иногда можно наблюдать сильно расширенные дендритные площадки с отходящими от них более тонкими дендритами.

Аксоны всех короткоаксонных клеток очень тонкие (очень хорошо выявляются методами на кальций-связывающие



рис. 3: Классификационная схема нейронов ядер дорсального таламуса человека.

белки), имеют многочисленные мелкие «бусинки» по ходу. Аксоны этих клеток ветвятся рядом с сомой клетки, в пределах своих дендритов, но могут охватывать и близкорасположенную территорию. Иногда наблюдается деление аксона на две равнозначные коллатерали, расходящиеся в противоположные стороны и теряющиеся в ткани среза мозга. Вероятно, такие коллатерали аксонов иннервируют более отдаленные территории внутри этого же образования. Еще Л.А. Марко и Т.С. Браун предположили тормозное и возбуждающее влияние короткоаксонных клеток на переключаемые нейроны. Авторы показали, что короткоаксонные нейроны обладают более высоким порогом, чем переключаемые клетки, и возбуждаются при повышенной активации переключаемых нейронов, тормозя их [20].

Результаты исследования нейронов ядер дорсального таламуса позволили нам составить классификационную схему нейронов (рис. 3), где отражены имеющиеся нейроны во всех исследованных ядрах таламуса.

Таким образом, в результате проведенного исследования методами серебрения выявлены особенности структуры дендритов и их разветвлений у разных нейронов в исследованных ядрах дорсального таламуса взрослого человека. Показано, что нейроны по структуре их дендритов объединены в виды, формирующие 2 класса: густоветвистые и редковетвистые. Густоветвистые включают древовидные, кустовидные, кисточковые, двухпучковые и переходные нейроны, редковетвистые – ретикулярные и короткодендритные нейроны.

Структура дендритов одного и того же вида нейронов в разных ядрах имеет сходное строение что, по-видимому, определяет общую закономерность. Выявленные особенности структуры дендритов и их разветвлений у разных нейронов в исследованных ядрах дорсального таламуса взрослого человека также закономерны и определяют уровень взаимодействия с другими нейронами. Разнообразие же клеточного состава ядер таламуса человека, при различных сочетаниях нейронов, несмотря на сходство нейронной структуры, может отражать сложность выполняемых функций этих ядер.

Нейронный состав исследованных ядер, связанный с таламо-кортикальными путями, одинаков и включает густоветвистые и редковетвистые нейроны в разных соотношениях.

Общим для всех ядер дорсального таламуса человека является наличие большого количества нешипиковых кустовидных нейронов среднего размера с редким включением крупных и гигантских клеток.

Список литературы

1. *Адрианов О.С.* О принципах структурно-функциональной организации мозга. М.: Медицина, 1976.
2. *Артюхина Н.И.* Структурно-функциональная организация нейронов и межнейронных связей. М.: Наука, 1979.
3. *Аршавский Ю.И., Беркинблит М.Б., Ковалев С.А. и др.* Анализ функциональных свойств дендритов в связи с их структурой. В кн.: Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М., 1966: 28–70.
4. *Аршавский Ю.И., Беркинблит М.Б., Введенская Н.Д. и др.* Функциональное значение структурных особенностей дендритов. В сб.: Дендриты (структура и функциональные свойства). М., 1971: 32–35.
5. *Бабминдра В.Б., Брагина Т.А.* Структурные основы межнейронной интеграции. Л.: Наука, 1982.
6. *Беритов И.С., Ройтбак А.И.* О природе процесса центрального торможения. Журн. высш. нервн. деят. 1955; 5: 173–176.
7. *Бережная Л.А.* Калретинин-позитивные клетки моторных ядер таламуса человека и прилежащего к ним ретикулярного ядра. Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга (мат-лы Всеросс. конф.). М., 2003: 14.
8. *Бережная Л.А.* «Калретинин-позитивные клетки медиодорсального ядра таламуса человека». В сб.: Механизмы синаптической передачи. М., 2004: 18.
9. *Бережная Л.А.* Структурная пластичность нейронов ядер таламуса. В сб.: Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. Мат-лы всеросс. конф. с международным участием. М., 2008: 445–450.
10. *Беркинблит М.Б.* Периодическое блокирование импульсов в возбуждаемых тканях. Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М., 1966: 131–158.
11. *Боголепов Н.Н.* Ультраструктура межнейронных контактов наружного колленчатого тела. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1969; 69: 1020–1025.
12. *Боголепов Н.Н.* Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М.: Институт мозга АМН СССР, 1976.
13. *Богословская Л.С., Гаазе-Рапопорт М.Г., Жукова Г.П., Школьник-Яррос Е.Г.* О некоторых особенностях структур ЦНС, обеспечивающих их универсальность и специализацию. Проблемы бионики 1973: 287–299.
14. *Богословская Л.С., Поляков Г.И.* Пути морфологического прогресса нервных центров у высших позвоночных. М.: Наука, 1981.
15. *Жукова Г.П.* К вопросу о развитии коркового конца двигательного анализатора. Арх. анат. гистол. эмбриол. 1953; 30: 32–38.
16. *Жукова Г.П., Леонтович Т.А.* Особенности нейронной структуры и топографии ретикулярной формации у хищных. Журнал высш. нервн. деятельности 1964; 14: 122–147.
17. *Косицын Н.С.* Микроструктура дендритов и аксондендритических связей в центральной нервной системе. М.: Наука, 1976.
18. *Леонтович Т.А.* Сравнительные данные о строении подкорковых узлов у различных млекопитающих и человека. В кн.: С.А. Саркисов, Н.С. Преображенская (ред.) Развитие центральной нервной системы. М., 1959: 185–204.
19. *Леонтович Т.А.* Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: Медицина, 1978.
20. *Марко Л. А., Браун Т.С.* Взаимодействие парных нейронов в вентролатеральном таламусе кошки. Журн. высш. нервной деятельности 1969; 19: 134–142.
21. *Мухина Ю.К., Леонтович Т.А.* Особенности нейронного строения некоторых ядер миндалевидного комплекса собаки. Архив анат., гистол., эмбриол. 1970; 59(8): 62–70.
22. *Поляков Г.П.* О тонких особенностях структуры коры головного мозга человека и функциональных взаимодействиях между нейронами. Арх. анат. гистол. эмбриол. 1953; 30 (5): 48–61.
23. *Поляков Г.П.* Некоторые новые данные по раннему эмбриогенезу нейронов коры головного мозга человека. Журн. высш. нервной деятельности 1954; 4: 123–132.
24. *Поляков Г.П.* О некоторых особенностях усложнений структуры нейронов центральной нервной системы у человека, приматов и других млекопитающих. Сов. антропол. 1958; 2: 35–55.
25. *Поляков Г.П.* О некоторых особенностях усложнения нейронного строения коры мозга у человека, обезьян и других млекопитающих. Сов. антропол. 1958; 2: 69–85.
26. *Поляков Г.П.* Прогрессивная дифференцировка нейронов коры головного мозга человека в онтогенезе. В кн.: С.А. Саркисов, Н.С. Преображенская (ред.) Развитие центральной нервной системы. М., 1959: 11–26.
27. *Поляков Г.И., Блинова К.К.* Материалы по варибельности клеток нового строения коры головного мозга человека. I. Классификация нейронов коры. Вопр. антропол. 1962; 10: 55–76.
28. *Поляков Г.П.* О принципах нейронной организации мозга. М.: Изд-во МГУ, 1965.
29. *Поляков Г.П.* Основы систематики нейронов новой коры большого мозга человека. М.: Медицина, 1973.
30. *Попова Н.С.* Сравнительная характеристика динамики нервных процессов в слуховом и зрительном анализаторах собаки в связи с особенностями их строения. Журн. высш. нервной деятельности 1961; 4: 690–696.
31. *Школьник-Яррос Е.Г.* К морфологии зрительного анализатора. Журн. высш. нервной деятельности 1954; 4: 289–304.
32. *Школьник-Яррос Е.Г.* О различиях нейронов коркового конца зрительного анализатора кролика и кошки. В кн.: С.А. Саркисов, Н.С. Преображенская (ред.) Развитие центральной нервной системы. М., 1959: 169–184.
33. *Школьник-Яррос Е.Г.* Нейроны и межнейронные связи. Зрительный анализатор. Л.: Медицина, 1965.
34. *Al-Hussain S.M.* Morphological characteristics of different types of neurons in the ventrooralis anterior, ventrooralis internus, and ventrooralis posterior nuclei in human thalamus. Cell Mol. Neurobiol. 1992; 12: 217–224.
35. *Andersen P., Lomo T.* Mode of activation of hippocampal pyramidal cell by excitatory synapses on dendrites. Exp. Brain Res. 1966; 2: 247–260.
36. *Cajal S.R.* Texture of the Nervous System of man and vertebrates / Ed. P. Pasik, T. Pasik. New York; Barcelona, 1999–2002, v. I–III.
37. *Coss R.G., Perkel D.H.* Review the function of dendritic spines: a review of theoretical issues. Behav. Neurol. Biology 1985; 44: 151–185.
38. *Eccles J.* The physiology of synapses. Berlin, 1964.
39. *Kocsis J.D., Sugimori M. Kitai S.T.* Convergence of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons. Brain Res. 1977; 124 (3): 403–413.
40. *Nakamura K., Sharott A., Magill P.J.* Temporal coupling with distinguishes spontaneous neuronal activities in identified basal ganglia-recipient and cerebellar-recipient zones of the motor thalamus. Cerebral Cortex 2012; doi:10.1093/cercor/bhs 287.
41. *Pasik P., Pasik T.* Hamori and Szentagotai. Golgi type II interneurons in neuronal circuit of the monkey lateral geniculate nucleus. Exp. Brain Res. 1973; 17: 18–34.
42. *Percheron G., Francois C., Talbi B. et al.* The primate motor thalamus. Brain Res. Rev. 1996; 22: 93–181.
43. *Peters A., Palay S.L., Webster H.D.F.* (Питерс А., Палей С., Уэбстер Г.) Ультраструктура нервной системы (пер. с англ.). М.: Мир, 1972.
44. *Ramon-Moliner E.* An attempt of classifying nerve cells on the basis of their dendritic patterns. J. Comp. Neurol. 1962; 119: 211–227.
45. *Ramon-Moliner E., Nauta W.J.H.* The isodendritic core of the brain stem. J. Comp. Neurol. 1966; 126: 311–335.
46. *Ramon-Moliner E.* The morphology of dendrites. In the structure and function of nervous tissue. N-Y. Acad. Press 1968; 1: 205–267.

47. *Scheibel M., Scheibel A.* On the nature of dendritic spines – report of a workshop. *Commun. Behav. Biol.* 1968; 1: 231–265.

48. *Scheibel M.E., Scheibel A.B.* The organization of the ventral anterior nucleus of the thalamus. A Goldgi study. *Brain Res.* 1966, 1: 250–268.

49. *Show K.* Regional degeneration of the thalamic reticular nucleus following cortical ablations in monkey. *J. Comp. Neurol.* 1952; 97: 37–59.

50. *Szentagothai J.* Models of specific neuron array in thalamic nuclei. *Acta Morph. Hung.* 1967; 15: 113–123.

51. *Szentagothai J., Arbib M.A.* (Сентаготаи Я., Арбиб М.) Концептуальные модели нервной системы (пер. с англ.). М.: Мир, 1976.

52. *Tombol T.* Short neurons and their synaptic relations in the specific thalamic nuclei. *Brain Res.* 1966/67; 3: 307–326.

53. *Tombol T.* Cellular and synaptic organization of the dorsomedial thalamic nucleus. *Acta morphol. Acad. Sci. Hung.* 1968; 16: 183–203.

General principles of neuron organization in the human dorsal thalamus nuclei

L.A. Berezhnaya

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

Key words: : human, brain, thalamus, nuclei, neurons.

In the human dorsal thalamus nuclei (VA, VL, AV, AM, AD, and MD), neurons were studied using Goldgi staining method. The method allowed identifying different species of long-axon neurons (type I): densely branched bushy neurons, bushy spine neurons, large and gigantic bushy neurons, tree-like (arborescent) neurons, brush-like neurons, double-tufted neurons, and intermediary (or combined) neurons. Species of sparsely branched neurons were

also identified: short-dendritic neurons and reticular neurons. Type II neurons – short-axon neurons (interneurons) – were presented by smooth-dendritic, shaggy-dendritic and long-dendritic neurons. A classification of the nerve cells of the dorsal thalamic nuclei is proposed, and some principal features of their internal organization are established.

Контактный адрес: Бережная Лариса Александровна – канд. биол. наук, зав. лаб. нейронной структуры мозга отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 (495) 917-18-65; e-mail: putamen@list.ru.

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга

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

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В последнее время с целью изучения основных сенсорных, эмоциональных и когнитивных процессов в норме и при патологии был предложен новый метод – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя (фМРТп). Он позволяет оценить степень спонтанной коактивации различных центров ЦНС в покое на основе сходства временных характеристик нейрональной активности, выявляемой для анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга. При фМРТп-исследованиях показано существование стабильных функционально связанных «сетей покоя» головного мозга, изучение которых перспективно в контексте анализа фундаментальных механизмов развития неврологических заболеваний. Нами впервые в России было проведено фМРТп-исследование в группе из 10 здоровых субъектов и выявлен отчетливый паттерн сети пассивного режима работы головного мозга, согласующийся по своему характеру с данными зарубежных исследований. Исследование с помощью фМРТп интегративной системы функционально взаимодействующих участков головного мозга человека может помочь по-новому взглянуть на широкие нейрональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы.

Ключевые слова: фМРТ покоя, головной мозг, функциональная коннективность, нейрональные взаимосвязи.

Головной мозг человека, со структурно-функциональной точки зрения, представляет собой сложную сеть, объединяющую большое количество различных его отделов, каждый из которых выполняет определенную функцию. Вместе с тем эти отделы взаимодействуют при реализации той или иной программы и формировании интегративной системы, в рамках которой поступающая в головной мозг информация подвергается постоянной обработке центрами, структурно или функционально связанными между собой.

В настоящее время за рубежом и в нашей стране с целью функционального картирования головного мозга широко применяется метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Он подразумевает регистрацию BOLD-сигнала (от англ. Blood Oxygen Level Dependent) от объемных точек (вокселей) при исследовании головного мозга в ответ на выполнение того или иного задания (парадигмы). При этом в ответ на активацию изменяются параметры гемодинамики в том или ином участке головного мозга, снижается уровень дезоксигемоглобина и повышается уровень оксигемоглобина. Это сопровождается усилением интенсивности сигнала на серии E2*-изображений, количественная оценка которого позволяет определить степень нейрональной активации [18].

В последние годы для изучения основных сенсорных, эмоциональных и когнитивных процессов в норме и у пациентов с различными заболеваниями центральной нервной системы в мире все активнее применяется новая разновидность технологии фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя (фМРТп).

Недавние достижения в области структурной и функциональной нейровизуализации позволили значительно про-

двинуться в изучении механизмов функционирования головного мозга приматов и людей, в т.ч. с точки зрения функционального картирования различных его отделов. Это стало возможным благодаря исследованию и оценке так называемой функциональной коннективности (ФК). Под ФК понимается схожесть временных характеристик различных паттернов нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, от анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга [2, 23]. Имеется целый ряд работ, показывающих, что исследование ФК действительно позволяет оценить уровень коактивации различных областей головного мозга в состоянии покоя при выполнении фМРТ [31]. Таким образом, в контексте функциональной нейровизуализации предполагается, что ФК характеризует уровень функциональной взаимосвязи различных участков головного мозга.

В течение нескольких последних лет благодаря внедрению инновационных нейровизуализационных методик стало возможным оценивать уровень ФК в рамках всего головного мозга *in vivo*. Это позволило исследовать уровень коактивации анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга в состоянии покоя, что, по мнению многих исследователей, характеризует функциональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы [7, 16, 25, 38].

Считается, что функциональные взаимосвязи различных центров головного мозга играют ключевую роль в обеспечении сложных когнитивных процессов. Тем самым оценка ФК может помочь более глубоко понять базовую функциональную организацию мозга.

Попытки оценить ФК как меру спонтанной коактивации различных центров головного мозга в состоянии покоя появились спустя около 15 лет после изобретения фМРТ

[8, 25, 31]. В этих первых экспериментальных работах во время процедуры фМРТ с регистрацией спонтанной активности головного мозга исследуемым субъектам давались инструкции расслабиться и стараться не думать о чем-либо конкретном. В. Biswal и соавт. были первыми, кто показал высокую корреляцию между BOLD-сигналами различных участков обоих полушарий большого мозга, что характеризовало активность процессов обработки информации в состоянии покоя [7, 8]. Иными словами, в покое исследуемые участки мозга отнюдь не являются «молчащими». В их исследовании (схематично представленном на рис. 1) при проведении фМРТ временная последовательность в состоянии покоя каждого вокселя, находящегося в пределах двигательной коры, коррелировала с временной последовательностью в состоянии покоя остальных вокселей головного мозга, выявляя высокую корреляцию между паттерном спонтанной нейрональной активации в этих участках.

В нескольких последующих работах были воспроизведены результаты этого первого исследования и показаны высокие уровни ФК между двигательной корой левого и правого полушарий большого мозга, а также между иными участками головного мозга с известными функциональными сетями (например, первичная зрительная сеть, слуховая сеть и когнитивные сети высшего порядка) [8, 13, 16, 17, 19, 25, 31, 48, 54]. В этих работах было подчеркнуто, что в состоянии покоя функциональные сети головного мозга не являются «молчащими», а, наоборот, характеризуются высокой спонтанной активностью, которая высоко коррелирует между различными его участками [9, 27]. Таким образом, фМРТп ориентирована на картирование функциональных взаимодействий различных участков головного мозга на основе измерения уровня корреляции между временными последовательностями фМРТ.

В контексте методики получения сигнала при проведении фМРТп-исследования необходимо отметить, что особый интерес представляют низкочастотные колебания ($\sim 0,01-0,1$ Гц) временных последовательностей [7, 8, 14, 31]. Полное объяснение с нейрональной точки зрения этих низкочастотных колебаний в состоянии покоя до сих пор отсутствует, и в течение последних лет продолжают дебаты относительно того, являются ли эти BOLD-сигналы в состоянии покоя следствием физиологических процессов (дыхательные и сердечные колебания) [5, 6, 12, 41, 53] или все-таки выявленные корреля-



рис. 1: Схема фрагмента исследования В. Biswal et al. (адаптировано из Van den Heuvel et al., 2010).

ции обусловлены коактивацией в рамках основного паттерна спонтанной активации в этих участках, оцениваемой при измерении функции гемодинамического ответа [9, 25, 28].

Как правило, протоколы фМРТ-исследований имеют низкое временное разрешение (чаще всего 2–3 сек на скан, т.е. 0,5 Гц), обуславливающее наложение высокочастотных дыхательных и сердечных колебаний на низкочастотные колебания активации в покое (0,01–0,1 Гц). В результате более высокие сердечные и дыхательные колебания могут формировать сходные временные последовательности BOLD-сигнала в анатомически удаленных друг от друга участках головного мозга, что, по мнению некоторых исследователей, может приводить к неверной их интерпретации [5, 6, 12, 41, 44, 53]. В то же время в пользу нейронального генеза сигналов, выявляемых при фМРТп, свидетельствует факт того, что большинство выявляемых паттернов активации в покое соответствуют участкам головного мозга, связанным как функционально, так и структурно (например, области двигательных, зрительных и слуховых функциональных сетей) [7, 16, 31, 38, 48]. Эти наблюдения показывают, что участки головного мозга, которые часто функционируют совместно, формируют функциональную сеть покоя с высоким уровнем спонтанной нейрональной активности, которая сильно коррелирует между анатомически удаленными друг от друга областями, входящими в состав сети.

Еще одним подтверждением нейрональной основы сигналов, регистрируемых при фМРТп, являются результаты исследований, свидетельствующие о преимущественно низкочастотном диапазоне ($< 0,1$ Гц) выявляемых спонтанных BOLD-сигналов, с минимальным вкладом со стороны высокочастотных сердечных и дыхательных колебаний ($> 0,3$ Гц) [14, 15]. Было показано, что дыхательные и сердечные колебания имеют значительно отличающийся частотный паттерн и, соответственно, отличаются по своему влиянию на выявляемые корреляции в состоянии покоя от представляющих интерес низкочастотных колебаний (0,01–0,1 Гц) [14, 15].

Предположение о нейрональном происхождении регистрируемых при фМРТп-исследовании феноменов подтверждается также работами, в которых была продемонстрирована взаимосвязь (непрямая) между амплитудным профилем корреляций при фМРТп и электрофизиологическими показателями нейрональной активности [33], а также исследованиями, показавшими сильную зависимость между спонтанными BOLD-колебаниями и одновременно регистрируемой импульсной нейрональной активностью [39, 40]. Таким образом, все больше исследований подтверждают нейрональный генез сигнала, регистрируемого при фМРТп, и в настоящее время вопрос заключается скорее в том, насколько выявляемый при фМРТп паттерн «загрязнен» ненейрональными колебаниями (например, сердечными и респираторными), нежели в том, является ли фМРТп-паттерн отражением нейрональной активности и ФК в принципе.

Сказанное не означает, что временные последовательности фМРТп отражают исключительно коактивацию различных областей головного мозга в состоянии покоя. Как было уже отмечено, на регистрируемый при фМРТп сигнал могут оказывать влияние и искажать его накладывающиеся ненейрональные паттерны, в связи с чем проводится активная работа по стандартизации методов нивелиро-

вания этих влияний при первичной обработке «сырых» данных [6, 12, 44]. К таким методам относятся: вычитание из сигнала фМРТп сигналов физиологических колебаний путем мониторингирования физиологических процессов во время проведения МРТ-исследования, исключение из полученного фМРТ-сигнала сигналов от областей, не относящихся к серому веществу [51], а также использование высокой частоты дискретизации с целью предотвращения наложения спектра высоких частот на представляющие интерес низкочастотные колебания состояния покоя [14, 48–50].

В целом, результаты все более растущего объема нейровизуализационных исследований подтверждают предположение о том, что колебания BOLD-сигнала в состоянии покоя в корковых и субкортикальных областях хотя бы частично являются следствием спонтанной нейрональной активности и что наблюдаемые временные корреляции между временными последовательностями фМРТ анатомически разделенных областей головного мозга отражают уровень ФК между различными центрами головного мозга в состоянии покоя [9, 25, 28].

Существует несколько методов для обработки данных фМРТп, позволяющих оценить наличие и выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга. К ним относятся: анализ на основе выбора зоны интереса [3, 7, 15, 22, 29, 42], первичный компонентный анализ [23], независимый компонентный анализ [4, 11, 45] и кластерный анализ [13, 38, 43, 48]. Все эти методы могут быть разделены на две группы: модель-зависимые и модель-независимые. К первым относится, например, анализ на основе зоны интереса, ко вторым — первичный компонентный анализ, независимый компонентный анализ, кластерный анализ. Основное отличие этих двух групп заключается в том, что модель-независимые методы позволяют оценить ФК в пределах всего головного мозга, в то время как модель-зависимые методы требуют наличия предварительной гипотезы, на основании которой анализируется ФК в конкретной области. Наиболее часто для анализа данных фМРТп применяется независимый компонентный анализ, позволяющий вычленив из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты, представляющие собой сигнал от целого ряда сетей покоя (СП). Этот метод обладает высоким уровнем надежности для выявления спектра СП [16] и применим ко всему массиву вокселей головного мозга. Выявленные СП возможно затем подвергнуть вторичному анализу, в т.ч. сравнению между исследуемыми группами.

В целом ряде работ сообщалось о выделении при анализе фМРТп-исследований стабильно определяющихся функционально связанных СП [4, 16, 19, 20]. К настоящему времени описано около 8 стабильно определяющихся СП [4, 16, 17, 22, 38, 45, 48] (рис. 2). К ним относятся двигательная СП, зрительная СП, две односторонние СП, определяющиеся в верхнетеменных и верхнелобных областях, сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР) (включает предклинье, медиальные лобные отделы, нижние теменные и височные области) и СП, включающая корковые отделы височных/островковых и передних поясных областей с обеих сторон.

Необходимо отметить, что, несмотря на использование МР-томографов с различной напряженностью магнитного поля (1,5 Т, 3 Т и 4 Т) и различных методов обработки первичных данных (например, независимый компонентный

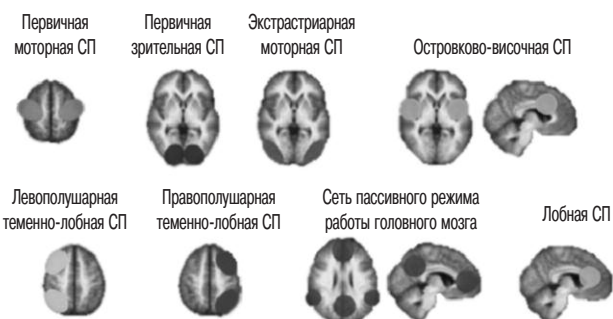


рис. 2: Наиболее стабильно определяющиеся при фМРТп сети покоя (адаптировано из Van den Heuvel et al., 2010).

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

анализ, кластерный анализ), при выявлении СП границы их часто перекрываются, что может свидетельствовать об их тесном взаимодействии в состоянии покоя. Примечательно, что большинство этих перекрывающихся сетей анатомически соотносятся с областями, отвечающими за известные функции; например, наблюдающееся перекрывание первичных двигательных областей, первичных зрительных областей и теменно-лобных СП отражает их участие в процессе поддержания внимания [7, 15, 17]. Интересно также, что в составе некоторых СП возможно выделить подсети, например, в составе зрительной СП определяются первичная зрительная СП и экстрастриарная зрительная СП [4, 16, 48].

Как известно, нейроны обладают спонтанной активностью даже при отсутствии участия в выполнении той или иной конкретной задачи [46]. Логично предположить, что ФК может служить инструментом поддержания имеющихся функциональных систем в состоянии готовности к немедленному выполнению определенных задач. Так, недавние исследования показали, например, что длительная двигательная тренировка может значительно повысить активность в пределах первичной двигательной СП [54].

Особый интерес представляет указанная выше СПРР, состоящая из функционально связанных между собой коры задних отделов поясной извилины/предклинья, медиальных лобных отделов и нижних теменных областей. СПРР отличается от иных СП тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с состоянием при выполнении когнитивных задач, что наглядно характеризует наличие базальной активности нейронов головного мозга в состоянии покоя [28, 34, 35]. Активность и ФК СПРР взаимосвязаны с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов [25], контроль состояния окружающей обстановки [28] и спонтанные мыслительные процессы [32].

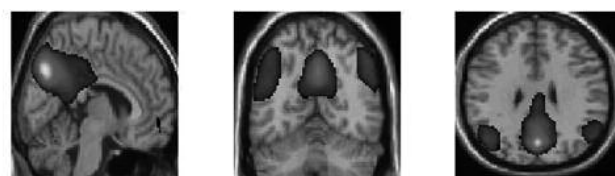


рис. 3: Паттерн активации сети пассивного режима головного мозга в группе нормы (собственное наблюдение).

Изучение СП перспективно при различных заболеваниях с поражением центральной нервной системы, с оценкой возможных изменений ФК – например, при болезни Альцгеймера [26, 36], депрессии [24], деменции [37], шизофрении [30, 52]. Большинство этих исследований были посвящены изменениям паттерна активности СППР.

В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовал опыт применения фМРТп. В 2013 г. впервые в России нами было проведено фМРТп-исследование в группе из 10 здоровых субъектов [1]. Исследуемым давалась инструкция закрыть глаза, расслабиться и постараться не думать о чем-либо конкретном. При этом после необходимой обработки первичных данных выявлялся отчетливый паттерн СППР, согласующийся по своему характеру с данными зарубежных исследований (рис. 3).

В настоящее время нами проводится анализ фМРТп-паттерна при ряде нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона) с целью исследования возможных нейровизуализационных биомаркеров нейродегенеративного процесса.

Исследование с помощью фМРТп головного мозга человека как интегративной системы функционально взаимодействующих участков головного мозга может помочь по-новому взглянуть на широкие нейрональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы. Это обеспечивает также платформу для изучения того, каким образом ФК и интеграция различной информации соотносятся с поведенческими стратегиями человека и как эти взаимоотношения изменяются при нейродегенеративных заболеваниях [27].

Список литературы

1. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России. В сб.: Невский радиологический форум 2013: СПб, 2013: 217.
2. Aertsen A.M., Gerstein G.L., Habib M.K., Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity”. *J. Neurophysiol.* 1989; 61 (5), 900–917.
3. Andrews-Hanna J.R., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007; 56 (5), 924–935.
4. 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 (1457), 1001–1013.
5. Birn R.M., Diamond J.B., Smith M.A., Bandettini P.A. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage.* 2006; 31 (4), 1536–1548.
6. Birn R.M., Smith M.A., Jones T.B., Bandettini P.A. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage.* 2008; 40 (2), 644–654.
7. 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 (4), 537–541.
8. Biswal B.B., Van Kylene J., Hyde J.S. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.* 1997; 10 (4–5), 165–170.
9. Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous net-work correlations. *Neuroimage.* 2007; 37 (4), 1091–1096.
10. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (3), 186–198.
11. 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 (3), 140–151.
12. Chang C., Cunningham J.P., Glover G.H. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage.* 2009; 44 (3), 857–869.
13. Cordes D., Haughton V., Carew J.D. et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imaging.* 2002; 20 (4), 305–317.
14. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22 (7), 1326–1333.
15. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21 (9), 1636–1644.
16. Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103 (37), 13,848–13,853.
17. De Luca M., Beckmann C.F., De Stefano N. et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage.* 2006; 29 (4), 1359–1367.
18. Filippi M. fMRI techniques and protocols. Humana press, 2009: 25.
19. Fox M.D., Raichle M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8 (9), 700–711.
20. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102 (27), 9673–9678.
21. 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 (1), 15–29.
22. 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 (1), 15–29.
23. 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 (1), 5–14.
24. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V. et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry.* 2007; 62, 429–437.
25. Greicius M.D., Krasnow B., Reis A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100 (1), 253–258.
26. Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101 (13), 4637–4642.
27. Greicius M.D., Supekar K., Menon V., Dougherty R.F. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex.* 2008; 19 (1), 72–78 (Epub 2008 Apr 9).
28. 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 (10), 685–694.

29. 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 (11), 4489–4494.
30. Liu Y., Liang M., Zhou Y. et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain.* 2008; 131 (4), 945.
31. Lowe M.J., Dzemidzic M., Lurito J.T. et al. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico–cortical connections. *Neuroimage* 2000; 12 (5), 582–587.
32. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science.* 2007; 315 (5810), 393–395.
33. Nir Y., Mukamel R., Dinstein I. et al. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nat. Neurosci.* 2008; 11 (9), 8.
34. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98 (2), 676–682.
35. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 2007; 37 (4), 1083–1090.
36. Rombouts S.A., Barkhof F., Goekoop R. et al. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 26 (4), 231–239.
37. Rombouts S.A., Damoiseaux J.S., Goekoop R. et al. Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30 (1), 256–266.
38. Salvador R., Suckling J., Coleman M.R. et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex.* 2005a; 15 (9), 1332–1342.
39. Shmuel A., Leopold D.A. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest. *Hum. Brain Mapp.* 2008; 29 (7), 751–761.
40. Shmuel A., Yacoub E., Pfeuffer J. et al. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption re-sponse and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron.* 2002; 36 (6), 1195–1210.
41. Shmueli K., van Gelderen P., de Zwart J.A. et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage* 2007; 38 (2), 306–320.
42. Song M., Zhou Y., Li J. et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage* 2008; 41 (3), 1168–1176.
43. Thirion B., Dodel S., Poline J.B. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *Neuroimage.* 2006; 29 (1), 321–327.
44. van Buuren M., Gladwin T.E., Zandbelt B.B. et al. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30 (9), 3031–3042.
45. 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 (3), 165–178.
46. Van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E. Specific somatotopic organization of functional connections of the primary motor network during resting-state. *Hum. Brain Mapp.* 2010a; 31 (4), 631–644.
47. Van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharm.* 2010b; 20, 519–534.
48. Van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Hulshoff Pol H.E. Normalized group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE.* 2008a; 3 (4), e2001.
49. Van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Luigjes J., Hulshoff Pol H.E. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J. Neurosci.* 2008b; 43 (28), 7.
50. Van den Heuvel M.P., Stam C.J., Boersma M., Hulshoff Pol H.E. Small-world and scale-free organization of voxel based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuro-image.* 2008c; 43 (3), 11.
51. Weissenbacher A., Kasess C., Gerstl F. et al. Correlations and anti-correlations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage.* 2009; 47 (4), 1408–1416.
52. Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H.W., Milanovic S. et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106 (4), 1279–1284.
53. Wise R.G., Ide K., Poulin M.J., Tracey I. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage.* 2004; 21 (4), 1652–1664.
54. Xiong J., Ma L., Wang B. et al. Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states. *Neuroimage.* 2008; 45 (1), 75–82.

Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain

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

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

Key words: resting-state fMRI, brain, functional connectivity, neuronal communication.

A new method, resting-state fMRI, has been proposed recently for studying basic sensory, emotional, and cognitive processes in healthy and neurologically affected subjects. It allows assessing spontaneous co-activation of different CNS regions in rest on the basis of temporal characteristics of neuronal activity of anatomically separated brain regions. On resting-state fMRI studies, the existence of stable and functionally linked resting-state brain networks was shown, that is important in the context

of basic mechanisms of neurological disorders. We performed a first resting-state fMRI study in Russia in the group of 10 healthy subjects and revealed a clear default mode network pattern which was consistent with data in published papers. Examining of integrative system of functionally interacting brain regions with the use of resting-state fMRI can provide new insights into large-scale neuronal communication within the human brain.

Контактный адрес: Селиверстов Юрий Александрович – асп. 5-го неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03; e-mail: drgoody1986@yahoo.com;

Селиверстова Е.В. – асп. отд. лучевой диагностики;

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

Иллариошкин С.Н. – зам. дир. по науч. работе, рук. отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН.

Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома

А.В. Червяков, А.В. Белопасова, А.Г. Пойдашева, Л.А. Черникова, А.С. Кадыков, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод, основанный на возбуждении нейронов головного мозга переменным магнитным полем. В последние годы появились сообщения об эффективности высокочастотной ТМС при лечении фармакорезистентного центрального постинсультного болевого синдрома (ЦПБС). Представленный клинический разбор описывает двух пациентов с клиникой ЦПБС с разной локализацией и объемом очага поражения. ТМС применялась в режиме высокочастотной стимуляции (10 Гц) на первичную моторную кору пораженного полушария. После стимуляции зафиксировано значимое снижение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Показано, что после окончания ТМС боль постепенно возвращается к прежнему уровню через 3–4 месяца.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, центральный постинсультный болевой синдром.

Введение

Центральный постинсультный болевой синдром (Central Post-Stroke Pain Syndrome) связан с поражением кортикоспинального тракта на любом уровне.

Впервые болевой синдром после инсульта описан в 1906 г. Ж. Дежерин и Г. Русси. Это были пациенты с инфарктом в зоне кровоснабжения *a.thalamo-geniculata* – глубоких ветвей задней мозговой артерии, питающей зрительный бугор (Dejerine J., Roussy, 1906). Клинический симптомокомплекс включал в себя: гемигипестезию или гемианестезию, нарушение глубокой чувствительности, в т.ч. утрату вибрационной чувствительности; преходящий гемипарез без выраженной мышечной спастичности и патологического рефлекса Бабинского; атрофию мышц пострадавшей половины тела; хореические и атегоидные движения в пальцах руки, псевдоатетотические движения при вытягивании руки вперед и при других напряжениях; гемиатаксию; в некоторых случаях – гомонимную гемианопсию; расстройство внимания. Отличительной чертой данного синдрома, впоследствии получившего название «таламический болевой синдром», были пароксизмально возникающие или постоянные жестокие боли, гиперпатия или дизестезии, распространяющиеся на всю половину тела. Долгое время ЦПБС рассматривался как синоним таламического болевого синдрома, а его появление связывалось исключительно с поражением таламуса. В последующем было определено, что причиной ЦПБС может стать повреждение на любом уровне cerebro-спинального тракта (рис. 1) [8].

Как правило, ЦПБС развивается спустя некоторое время после ОНМК – в период от 4 мес до 5 лет (у большинства пациентов – в течение первого полугодия) [11]. Отличительными чертами ЦПБС являются: парестезии – спонтанные или вызванные сенсорные необычные ощущение;

дизестезии – неприятные спонтанные или вызванные ощущения; гиперстезия – повышенная чувствительность на обычный неболевой стимул; аллодиния – восприятие неболевого раздражения как болевого; гипералгезия – повышенная болевая реакция на болевой раздражитель. Последние три понятия, используемые для обозначения гиперчувствительности, объединяют термином «гиперпатия».

Основными факторами, приводящими к усилению болевого синдрома, могут быть холод, эмоциональный стресс, физическая нагрузка, усталость, изменение погоды. Нередко боль снижается на фоне полного физического и эмоционального покоя и исчезает во сне.

Основным механизмом развития ЦПБС является формирование в структурах регуляции болевой чувствительности патологической алгической системы с недостаточностью антиноцицептивного тормозного контроля, повышением возбужденности и реактивности ноцицептивных нейронов как в первичных, так и в вышележащих центрах, включая кору головного мозга.

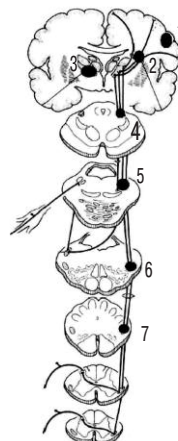


рис. 1: Точки поражения кортико-спинального тракта, приводящие к появлению ЦПБС.

1 – сенсорная кора; 2 – таламокортикальные проекции спиноталамических ощущений; 3 – вентральные заднелатеральные ядра таламуса; 4 – средний мозг; 5 – мост; 6 – спинной мозг.

Составными частями данного патофизиологического синдрома являются: нарушение биоэлектрической активности дорсальных рогов спинного мозга и формирование гиперактивных пулов нейронов и самоподдержание возбуждения в этих структурах; повышение возбудимости нейронов сенсомоторной коры и увеличение их реактивности к соматическим раздражениям (Игонькина, 2009); ГАМКергическая гиподисфункция и глутаматергическая гиперфункция [4]. Участие таламуса в патогенезе ЦПБС несомненно, что подтверждается выявлением гипоперфузии в этой области по данным ПЭТ [9]. Н. Klit и соавт., 2009, более подробно изучая ЦПБС, выделил несколько механизмов его развития:

1. Растворивание медиального таламуса за счет снижения влияния спиноталамического тракта на заднебоковые ядра таламуса.
2. Термозависимое растворивание. Поражение спиноталамических путей, отвечающих за восприятие холода и проецирующиеся на термочувствительные отделы инсулы через заднюю часть вентромедиальных ядер, что приводит к раствориванию медиальной лимбической системы, включающей парабрахиальное ядро и околоводопроводное серое вещество, и передней цингулярной коры.
3. Утрата нормального ингибирования быстропроводящих волокон «неоспиноталамической» (латеральной) системы приводит к раствориванию медленнопроводящих волокон «палеоталамической» (медиальной) системы.
4. Деафферентация таламуса может приводить к появлению в его гиперактивированных нейронах спонтанных вспышек активности.

Результатом исследований [7] было выдвигание теории динамической реверберации, согласно которой поражение спиноталамического тракта приводит к нарушению взаимодействия таламуса и коры. Очевидно, что такой сложный многоступенчатый механизм формирования ЦПБС является причиной трудностей в подборе медикаментозной терапии (табл. 1). Для лечения болевого синдрома в качестве препаратов первой линии рекомендовано применение амитриптилина (класс II, B) и ламотриджина (класс I, B), в качестве препаратов второй линии габапентина и флуоксамина [8].

Однако, как показывает практика, подбор медикаментов является крайне непростой задачей. Кроме недостаточной эффективности моно- и комбинированной терапии, ее применение часто бывает ограничено побочными эффектами. Учитывая высокое число фармакорезистентных форм, особое значение при ЦПБС приобретают нелекарственные методы воздействия. В 2005 г. группой исследователей ФГБУ «НЦН» РАМН (М.Ю. Сашина, Л.А. Черникова, А.С. Кадыков) было показано, что комбинированное применение транскраниальной электростимуляции (ТКЭС) или альфа-стимулирующего тренинга на фоне медикаментозной терапии по сравнению с больными, получавшими только медикаментозную терапию, достоверно улучшает результаты лечения ЦПБС. Было обнаружено, что ТКЭС и альфа-стимулирующий тренинг имеют разную направленность эффекта: первый метод значительно снижает выраженность гиперпатии и степень гиперкинезов, второй — оказывает более значительное влияние на аффективную составляющую боли и на выраженность астено-депрессивных расстройств. Сочетание ТКЭС или альфа-стимулирующего тренинга и

медикаментозной терапии увеличивает продолжительность противоболевого эффекта до 6 мес.

В последние годы немедикаментозное лечение центральных болевых синдромов приобрело новое звучание в связи с появлением метода транскраниальной магнитной стимуляции. ТМС основана на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и последующей регистрацией двигательного ответа с мышцы [1]. Преимуществами данного метода по сравнению с ТКЭС является способность неинвазивно проникать через любые анатомические структуры и, соответственно, возбуждать

таблица 1: Препараты с доказанной эффективностью при ЦПБС.

Автор	Класс доказательности	Уровень доказательности	Число пациентов	Препарат, доза, длительность	Эффект
Vestergard et al., 2001	I	B	30	Ламотриджин 25 мг/сут с увеличением до 200 мг/сут 8 нед	Снижение болевого синдрома до 5 баллов по ВАШ и до 7 баллов в группе плацебо (p=0,01)
Serpell et al., 2002	III	B	307 (9)	Габапентин 900 мг/сут с увеличением до 1800 или 2400 мг/сут 8 нед	Снижение болевого синдрома у 21% при лечении габапентином и у 14% при применении плацебо (p=0,48)
Leijon, Boivie, 1989	II	B	15	Карбамазепин 800 мг/сут 4 нед	Достоверное снижение болевого синдрома, (p<0,05)
Leijon et al., 1989	II	B	15	Амитриптилин 75 мг/сут 4 нед	Достоверное снижение выраженности болевого синдрома на 2 нед терапии (p<0,01), на 3 нед (p<0,05), на 4 нед (p<0,05)
Attal et al., 2000	II	B	15 (6)	Лидокаин 5 мг/кг инфузия течение 30 мин	Обезболивающий эффект у 69% при применении лидокаина и у 38% при применении плацебо
Bainton et al., 1992	II	B	20	Налоксон 8 мг	Исчезновение болевого синдрома у 27,2%
Attal et al., 2002	II	B	15 (6)	Морфин 16 мг (9-13 мг) инфузия в течение 30 мин	Обезболивающий эффект у 46% пациентов основной группы, у 13,6% в группе плацебо
Shimodozono et al., 2002	II	B	31	Флуоксамин 125 мг/сут	Снижение боли по ВАШ с 7,7 до 6,0 пунктов

ткани, прикрытые костными и мышечными образованиями. Основным преимуществом ТМС является отсутствие болевых ощущений во время процедуры, т.к. она не приводит к возбуждению болевых рецепторов кожи, что открывает широкие возможности для использования метода в терапии болевых синдромов. Для выполнения ТМС нет необходимости в предварительной обработке кожи и оголении участков тела, снятия одежды, а возможность стимуляции с некоторого расстояния (3–5 см) позволяет использовать данный метод при наличии у больного открытых ран, повязок и даже инфицирования. Возможность свободно перемещать стимулирующую катушку над поверхностью тела крайне удобна для быстрого определения оптимальной точки стимуляции. В настоящее время уже созданы стимуляторы, позволяющие генерировать не только одиночные стимулы, но также и двойные, и серии импульсов, а частота подачи импульсов может достигать 100 Гц с межстимульным интервалом менее 1 мсек.

В терапии ЦПБС используется ритмическая ТМС (рТМС), эффективность которой была доказана в ряде контролируемых исследований. Показано, что данная лечебная процедура в среднем облегчает боль на 20–45% по ВАШ [6, 10]. Чаще всего используется протокол высокочастотной стимуляции (5–20 Гц) [3] первичной моторной зоны руки (M1) (Saitoh et al., 2007).

Целью данного клинического разбора является демонстрация клинического эффекта транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с ЦПБС.

Представляем два клинических случая эффективности рТМС при фармакорезистентном ЦПБС.

Пациент К., 59 лет, находился на стационарном лечении в 3 неврологическом отделении ФГБУ «НЦН» РАМН с 17.07.12 по 7.08.12 с **диагнозом** «Последствия нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в глубоких отделах левого полушария головного мозга от 2005 г. Правосторонний центральный постинсультный болевой синдром. Артериальная гипертензия. Сахарный диабет II типа, стадия компенсации». **Жалобы больного при поступлении:** жгучая, сжимающая, распирающая боль, скованность, неловкость в правой половине тела и конечностях, онемение правой половины лица, боль в правом плечевом суставе. Болевые ощущения возникают или усиливаются при любом прикосновении, даже касании кожи одеждой. Из **анамнеза:** больной длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом АД до 170/100 мм рт. ст. в течение многих лет – сахарный диабет II типа (принимает глюконорм, уровень глюкозы крови четко не контролирует, диету нарушает). В марте 2005 г. на фоне повышения АД до 220/100 мм рт. ст. появилась неловкость в правой кисти, снижение чувствительности в правых конечностях. Лечение и наблюдение проходил в амбулаторных условиях. По данным КТ головного мозга от 11.05.07 г. были выявлены небольшие постинсультные кисты в задних отделах чечевицеобразного ядра и таламуса. Через 4 мес после инсульта (декабрь 2005 г.) появились боль и скованность в правых конечностях. Установлен диагноз ЦПБС. Были последовательно или в комбинации назначены амитриптилин, габапентин, карбамазепин, миорелаксанты, НПВС в достаточных дозировках, но существенно эффекта достигнуть не удалось. Пациент самостоятельно прекратил прием лекарственных препаратов по причине их неэффективности. На момент поступления свои болевые ощущения по визуальной аналоговой шкале паци-



рис. 2: МРТ пациента К. (режим T1), постинсультная киста в глубоких отделах левого полушария.

ент оценивает на 8 баллов. **При поступлении в неврологическом статусе:** в сознании, менингеальных знаков нет; глазные щели, зрачки D=S. Объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Глоточный рефлекс живой. Лицо симметрично, язык по средней линии. Снижена болевая чувствительность в правой половине лица. Парезов нет. Мышечный тонус несколько повышен в правых конечностях по спастическому типу. Сухожильные рефлексy D>S. Снижение поверхностной чувствительности в правых конечностях, мышечно-суставное чувство не нарушено. Аллодиния справа. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Ходит, прихрамывая на правую ногу из-за боли и жжения в стопе (трудно на нее наступать). МРТ пациента представлена на рис. 2. Выполнена ЭЭГ – эпилептиформной активности не выявлено.

Лечение. Клоназепам по 2 мг вечером и на ночь в сочетании с курсом рТМС.

Процедура рТМС проводилась в 2 этапа. Целью первого этапа явилось картирование моторного представительства мышцы приводящей большой палец (m. abductor pollicis brevis) с помощью системы навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim, Финляндия). Алгоритм работы навигационных систем для неинвазивной стимуляции включал: 1) проведение МРТ пациента в режиме T1 MPR; 2) построение индивидуальной 3D модели головного мозга пациента; 3) соотнесение анатомических образований с ориентирами на МРТ; 4) проведение транскраниальной магнитной стимуляции с привязкой электрического поля к конкретным МРТ-образованиям мозга пациента; 5) регистрация вызванных моторных ответов (ВМО) и определение их порога. За порог принимают процент от максимальной интенсивности стимулятора, необходимый для появления ВМО в мышце-мишени. Таким образом, навигационная ТМС с привязкой к анатомическим структурам позволила точно определить локализацию корковых представительства моторных функций у конкретного больного; определить силу стимуляции (порог ВМО), необходимую и достаточную для возбуждения группы нейронов на заданной глубине. В итоге, в соответствии с максимальной амплитудой ВМО, была выбрана и сохранена точка, соответствующая первичной моторной коре (M1) для последующей ритмической стимуляции.

Второй этап заключался в рТМС выбранной точки частотой 10 Гц, интенсивностью магнитного поля 70% (80% от

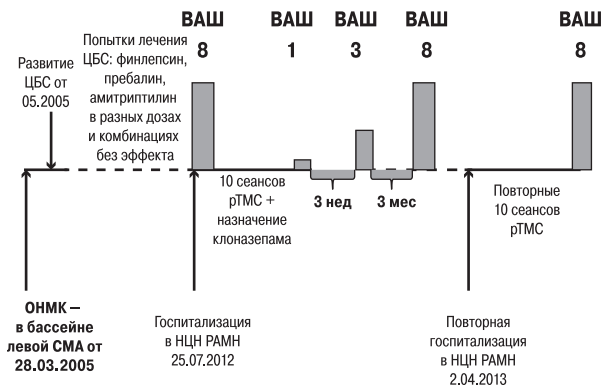


рис. 3: Клиническая динамика пациента К.

порога вызывания ответа). Каждый сеанс стимуляции включал 10 серий по 2 сек с перерывом между сериями 58 сек. За один сеанс осуществлялось 200 стимулов. Стимуляция проводилась ежедневно, в течение 10 дней. Общее число стимулов за курс лечения — 2000.

Клиническая динамика пациента представлена на рис. 3. Из данной иллюстрации можно увидеть, что применение ТМС при 7-летнем рефрактерном болевом синдроме оказалось эффективно и позволило снизить выраженность боли на 87,5% по визуальной аналоговой шкале. Тем не менее продолжительность положительного эффекта невелика и уже через 3 нед (при сохранении базовой медикаментозной терапии) интенсивность боли стала нарастать, а через 3 мес вернулась к исходным показателям. Повторная попытка применения ТМС при лечении ЦПБС у данного пациента не увенчалась успехом. Интересным также является наблюдение за величиной порога вызывания ответа. Высоочастотный режим стимуляции, применяемый у пациента, должен был привести к повышению возбудимости коры и соответственно снижению моторного порога. Напротив, у данного пациента порог вызывания ответа со стимулируемого полушария повысился с 42% до 52%. Данное наблюдение может свидетельствовать о патологическом ответе коры на неинвазивную стимуляцию, что, вероятно, связано с развитием стойкой патологической алгической системы.

Пациентка А., 41 год, находилась на стационарном лечении в 3 неврологическом отделении ФГБУ «НЦН» РАМН с 16.02.13 по 30.02.13 с **диагнозом** «Последствия нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне инфекционного эндокардита с поражением аортального клапана от 2003 г. Пропалс митрального клапана. Центральные постинсультный болевой синдром. Элементы моторной и акустико-мнестической афазии». **Жалобы при поступлении:** на боли в правой руке и ноге, больше в кисти. Боли усиливаются при выполнении какой-либо физической работы, провоцируются холодом. Боли в правой стопе, возникающие как спонтанно, так и при ходьбе. Нарушение речи, забывчивость слов. **История развития заболевания:** с января 2003 г. принимала оральные контрацептивы «Микрогенон». 20.08.2003 г. утром, через 20 мин после пробуждения неожиданно развилась слабость в правых руке и ноге, упала, потеряла сознание. Бригадой СМП была доставлена в Зеленоградскую ЦРБ, где ее состояние расценили как ОНМК в бассейне левой СМА. 22.08.2003 г. была переведена во 2-е неврологическое отде-

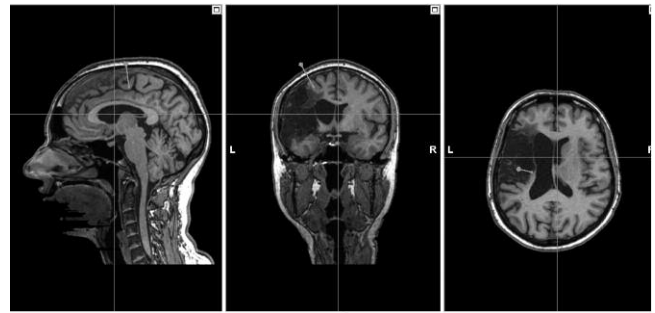


рис. 4: МРТ пациентки А. Режим Т1.

ления (ПИТ) НИИ неврологии РАМН. Проведено МРТ головного мозга (29.08.03), на котором выявлены признаки, соответствующие вторичному кровоизлиянию в некротизированную ткань в левом полушарии головного мозга. При МР-ангиографии (07.10.2003 г.) выявлена асимметрия интенсивности сигнала от кровотока по средним мозговым артериям (левая уже правой), сосудистый рисунок ветвей средней мозговой артерии (СМА) значительно обеднен. Определяется лептоменингеальный анастомоз с ветвями левой СМА. Не визуализируется сигнал от кровотока по задним соединительным артериям.

ЭХО-КГ выявила дополнительную поперечную хорду в апикальном отделе левого желудочка, локальное уплотнение хорд митрального клапана, вегетации аортального клапана (инфекционный эндокардит), пролапс митрального клапана, фиброзные изменения хорд митрального клапана. На фоне проводимой терапии состояние больной значительно улучшилось — плегия в правой руке сменилась умеренным парезом, уменьшилась степень пареза в правой ноге. Значительно регрессировала сенсомоторная афазия. Однако появились тупые ноющие боли умеренной интенсивности в правой половине туловища, правых руке и ноге. С января 2004 г. отмечает усиление болей в правой руке. В апреле 2004 г. в связи с ЦПБС назначен amitриптилин. После приема препарата боли в руке исчезли.

В мае 2006 г. состояние ухудшилось, выросли боли в правых конечностях, из-за чего стала хуже ходить. Неоднократно проводились курсы сосудисто-метаболической терапии, применялись различные схемы терапии ЦПБС (финлепсин 800 мг/сут; amitриптилин 50 мг/сут, габапентин, транскраниальная электростимуляция) — без значимого эффекта. В 2013 г. проходила плановое обследование и лечение в ФГБУ «НЦН» РАМН. МРТ пациентки — рис. 4.

Лекарственная терапия: Amitриптилин 50 мг на ночь; Финлепсин 600 мг/сут. С целью дополнительной терапии хронического фармакорезистентного ЦПБС к терапии добавлены сеансы ТМС, проводимые по схеме, описанной в предыдущем клиническом наблюдении. **Протокол стимуляции.** Зона стимуляции — первичная моторная кора (M1) (точка с максимальной амплитудой вызванного моторного ответа с АРВ). Частота стимуляции — 10 Гц, интенсивность — 55% (80% от порога вызывания ответа; за порог принимают процент от максимальной интенсивности стимулятора, необходимый для появления ВМО в мышце-мишени). Сеанс стимуляции включает 10 серий по 2 сек, 58 сек перерыв. 200 стимулов за сеанс. Стимуляция проводилась ежедневно, в течение 10 дней. Общее число стимулов — 2000.

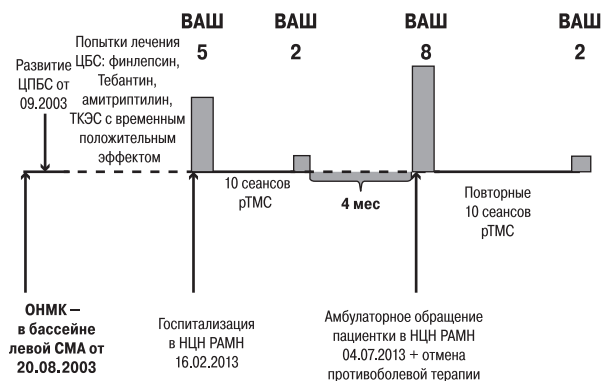


рис. 5: Клиническая динамика пациентки А.

Клиническая динамика пациента представлена на рис. 5.

На диаграмме видно, что применение ТМС при многолетнем рефрактерном болевом синдроме оказалось эффективным методом как при первичном применении, так и при

повторной стимуляции. В первом случае болевой синдром удалось снизить на 60%, во втором – на 75% от исходного. Как и в первом случае, продолжительность клинического эффекта составляла 3–4 месяца, но у пациентки А. при повторной стимуляции клинический эффект был даже более выраженным при отсутствии медикаментозной поддержки.

Заключение

В двух представленных случаях показан значимый клинический эффект высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у двух пациентов с хроническим фармакорезистентным центральным постинсультным болевым синдромом и разной локализацией очага поражения. В обоих случаях показан временно-зависимый эффект данной терапии.

Накопленный международный клинический опыт позволил Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) включить ТМС в европейские клинические рекомендации по нейропатической боли [5].

Список литературы

1. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО, 2003: 378.
2. Сашина М. В. Реабилитация больных с центральным постинсультным болевым синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук, 2005.
3. André-Obadia N., Peyron R., Mertens P. et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. Clin Neurophysiol. 2006 Jul; 117 (7): 1536–1544. Epub 2006 Jun 5.
4. Canavero S., Bonicalzi V. The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. Pain. 1998 Feb; 74 (2–3): 109–114. Review.
5. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L. et al. Eur J Neurol. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. 2007 Sep; 14 (9): 952–970.
6. Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F. et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in cen-

tral and peripheral neuropathic pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jun; 76 (6): 833–838.

7. Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S. Lancet Neurol. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. Lancet Neurol. 2009 Sep; 8 (9): 857–868. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70176-0.

8. Kumar B., Kalita J., Kumar G., Misra U.K. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment Anesth Analg. 2009 May; 108(5):1645–57. doi: 10.1213/ane.0b013e31819d644c.

9. Laterre E.C., De Volder A.G., Goffinet A.M. Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 Mar; 51 (3): 427–428.

10. Lefaucheur J.P., Drouot X., Ménard-Lefaucheur I., Nguyen J.P. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiol Clin. 2004 Apr; 34 (2): 91–95.

11. Nasreddine ZS, Saver JL. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. Neurology. 1997 May; 48 (5): 1196–1199.

Transcranial magnetic stimulation in treatment of central post-stroke pain

A.V. Chervakov, A.V. Belopasova, A.G. Poydasheva, L.A. Chernikova, A.S. Kadykov, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Key words: transcranial magnetic stimulation, central post-stroke pain.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) – new method based on the neurons excitation by an alternating magnetic field. According literature high-frequency TMS could be effectiveness method in the treatment of drug-resistant central post-stroke pain (CPSP). The presented cases report describes the clinical observation of two patients with CPSP, with different localization and volume of the

lesion. TMS was applied in the mode of high-frequency stimulation (10 Hz) to the primary motor cortex of the affected hemisphere. After stimulation, we record a significant reduction of pain on a visual analog scale (VAS). It is shown that after the end of TMS pain gradually returned to previous levels after 3-4 months.

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

Белопасова А.В. – мл. науч. сотр. 3-го неврол. отд.;

Пойдашева А.Г. – мл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии;

Черникова Л.А. – гл. науч. сотр. отд. нейрореабилитации и физиотерапии;

Кадыков А.С. – зав. 3-м неврол. отд.;

Супонева Н.А. – и.о. зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии;

Пирадов М.А. – член-корр. РАМН, зам. дир. по научной работе.

Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных (преимущественно аутосомно-рецессивных) прогрессирующих болезней ЦНС с общим признаком – накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. В настоящее время идентифицировано 9 генов, связанных с разными ННЖМ, часть из этих генов обуславливают развитие нескольких аллельных фенотипов. В обзоре суммированы современные клинические и молекулярно-генетические данные о ННЖМ, особенно о новых формах и атипичных клинических вариантах.

Ключевые слова: нейродегенерации с накоплением железа в мозге, генетическая гетерогенность, ДНК-диагностика, МРТ, базальные ганглии, экстрапирамидные расстройства.

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (в международной литературе NBIA – Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) – клинически и генетически гетерогенная группа редких наследственных прогрессирующих болезней ЦНС с выраженным накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. По биохимической классификации наследственных нейрометаболических болезней ННЖМ принадлежат к нарушениям обмена металлов; с клинической точки зрения их чаще относят к болезням с преимущественным поражением экстрапирамидной системы, хотя экстрапирамидные расстройства не всегда являются ведущими. До недавнего времени единственной дифференцированной ННЖМ была болезнь Галлервордена–Шпатца (современные названия – ННЖМ-1 или РКАН). Благодаря совершенствованию и распространению методов нейровизуализации и молекулярной генетики в последнее десятилетие выделен ряд других ННЖМ с очерченными фенотипами и установленными генами (табл. 1), хотя значительная часть случаев пока не диагностируется на молекулярном уровне. Номенклатура ННЖМ еще не устоялась, все чаще их обозначают не по условным порядковым номерам, а по названиям генов или белков, но т.к. эти аббревиатуры трудно русифицировать, мы используем номерные названия, которые остаются основными в каталоге OMIM [62].

Ориентировочная частота ННЖМ составляет 1–3 × 10⁶ чел. Чаще ННЖМ начинаются в детском или подростковом возрасте; кроме различных экстрапирамидных нарушений в большей или меньшей степени типичны пирамидные симптомы, дизартрия, атрофия зрительных нервов (АЗН), пигментная дегенерация сетчатки (ПДС), атаксия, когнитивные и психические расстройства. ННЖМ наследуются аутосомно-рецессивно (АР), кроме ННЖМ-3 и ВРАН с аутосомно-доминантным и X-сцепленным доминантным наследованием, соответственно. Биохимическими методами ННЖМ не диагностируются, за исключением ацерулоплазминемии и ограниченно – ННЖМ-3. Анализ ДНК является единственным методом уточнения диагноза и генетической профилактики – дородовой диагностики при медико-генетическом консультировании в семьях больных. На долабо-

раторном этапе ведущая диагностическая и дифференциально-диагностическая роль принадлежит МРТ.

ННЖМ-1 (РКАН, болезнь Галлервордена–Шпатца), OMIM 234200 – самая известная и частая ННЖМ, описанная в 1922 г. немецкими исследователями J. Hallervorden и H. Spatz. В последние годы эпоним употребляется все реже [89]: от него отказываются не только для создания единой номенклатуры ННЖМ, но прежде всего по морально-этическим причинам: оба ученых активно сотрудничали с нацистским режимом, в частности, в программах «эвтаназии». Патогенетическая основа – отложение железа в базальных ганглиях – установлена ранними патоморфоло-

таблица 1: Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ).

Название (синонимы)	Ген	Локус	Наследование	Доля среди ННЖМ*
ННЖМ-1 (РКАН, болезнь Галлервордена–Шпатца)	PANK2	20p13	АР	35–50%
ННЖМ-2 (PLAN)*	PLA2G6	22q12	АР	15–20%
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия)	FTL	19q13	АД	< 1%
ННЖМ-4 (MPAN)	C19orf12	19q12	АР	6–10%
ННЖМ-5 (SENDA, ВРАН)	WDR45	Xp11	XD**	1–2% (?)
Ацерулоплазминемия	CP	3q23	АР	< 1%
FAHN (SPG35)**	FA2H	16q23	АР	< 1%
Болезнь Куфор-Ракеб (паркинсонизм 9)	ATP13A2	1p36	АР	< 1%
Болезнь Вудхауса-Сакати	DCAF17 (C2orf37)	2q22	АР	< 1%

Примечание: АР – аутосомно-рецессивное, АД – аутосомно-доминантное, XD – X-сцепленное доминантное. РКАН – Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; PLAN – PLA2G6-Associated Neurodegeneration; MPAN – Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration; SENDA – Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood (непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте); ВРАН – Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration; FAHN – Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration.

* с учетом нерасшифрованных на молекулярном уровне случаев; ** все случаи – мутации de novo; * аллельные фенотипы: младенческая нейроаксональная дистрофия, дистония–паркинсонизм (паркинсонизм 14); ** аллельные фенотипы: СПГ35 (спастическая паралепсия, тип 35) и лейкодистрофия со спастическим паралепарезом и дистонией.

гическими исследованиями. Появление и распространение КТ и особенно МРТ мозга резко повысило прижизненное выявление, расширило представления о клиническом разнообразии, внесло важный вклад в изучение патогенеза. В 2001 г. установлена связь ННЖМ-1 с геном *PANK2*, кодирующим пантотенаткиназу 2 (отсюда название РКАН: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration), появилась возможность молекулярно-генетической верификации диагноза и дородовой диагностики, оценки доли ННЖМ-1 в структуре ННЖМ, выявления атипичных фенотипов, изучения гено-фенотипических взаимосвязей. Ген *PANK2* кодирует пантотенаткиназу 2, которая катализирует фосфорилирование пантотената (вит. В5) в фосфопантотенат, осуществляя тем самым начальный этап регуляции биосинтеза коэнзима А. Мутации располагаются во всех 7 экзонах гена; описано 130 мутаций, преобладают миссенс- и нонсенс-мутации, описаны небольшие и крупные делеции, дупликации, мутации сайтов сплайсинга [41]. Две миссенс-мутации, с.1261G>A (p.Gly411Arg) и с.1283C>T (p.Thr418 Met), являются частыми и обнаруживаются повсеместно примерно в трети случаев. Эти мутации найдены у 3 больных с ННЖМ-1, верифицированной в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ: у двоих – мутация Thr418 Met в гомозиготном состоянии, у одного – гетерозиготность по мутации Gly411Arg [2]. Другие мутации *PANK2* регистрируют в единичных или немногочисленных семьях.

По разным данным, ННЖМ-1, подтвержденная анализом ДНК, составляет 35–55% в структуре ННЖМ (с учетом молекулярно нерасшифрованных случаев) [30, 73]; в регистре ННЖМ, ведущемся в США и включающем 459 семей из разных стран, на долю ННЖМ-1 пришлось 35% [38], в группе 105 итальянских семей – 37% [64], 52 польских семей – 54% [35]. В некоторых небольших выборках вклад ННЖМ-1 оказался больше: 7 из 11 инбредных иранских семей [19], 4 из 6 индийских [3].

Около 90% случаев приходится на «классическую» форму с началом на 1–2-м десятилетиях, чаще в 5–7 лет. В ее клинической картине преобладают разнообразные экстрапирамидные симптомы, особенно дистония (в части случаев ДОФА-зависимая), характерны пирамидный синдром, дизартрия, когнитивные расстройства, деменция, патология зрения – АЗН и ПДС; у части больных отмечается атаксия, у единичных – периферическая полинейропатия; эпилепсия нехарактерна; прогрессирование быстрое, возможно чередование периодов относительной стабильности и резкого ухудшения; ходьба утрачивается через 10–15 лет после начала. Наряду с этим хорошо известным фенотипом описаны атипичные поздние и «промежуточные» варианты [3, 6, 15, 17, 20, 54, 61, 77, 83, 85, 86]. Возможно, таких случаев больше, но они хуже распознаются. Общие отличия атипичных форм: начало на 3–4-м десятилетиях и позже; расстройства психики (депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность, обсессивно-компульсивное поведение, психоз), которые могут опережать двигательные нарушения; меньшая выраженность двигательных нарушений, ведущим из которых может быть паркинсонизм; более редкое вовлечение зрения; медленное прогрессирование с утратой ходьбы через 15–40 лет после начала. К атипичным относят и случаи с относительно ранним началом, но необычным течением [57, 66, 88]. «Промежуточными» М. Pellecchia и соавт. [66] назвали фенотипы с ранним началом и медленным течением, либо с началом на 2-м десятилетии и быстрой утратой двигательных функций. У нескольких взрослых больных имели место локальные

гиперкинезы: дистония кистей [15], односторонний тремор – постуральный [86] или постуральный в сочетании с тремором покоя [3]. У 28-летнего мужчины, заболевшего после 20 лет, ННЖМ-1 протекала как «чистый» паркинсонизм [54]. Картина нетяжелого паркинсонизма имела место также у больного 45 лет с началом болезни в 35 лет (препараты Л-ДОФА не дали эффекта, но прием клоназепама уменьшил тремор) [77]. Авторы подчеркивают, что атипичную ННЖМ-1 надо учитывать в дифференциальной диагностике паркинсонизма у лиц молодого и среднего возраста. У 50-летней больной в 48 лет появилась оролингвальная дистония, затем блефароспазм, цервикальная дистония, паркинсонизм, легкие когнитивные расстройства [20]. Клиническая картина у 36-летнего мужчины включала выраженную прогрессирующую дизартрию и атрофию языка с ЭМГ-признаками поражения бульбарных мотонейронов и расценивалась как боковой амиотрофический склероз; при повторной МРТ обнаружили отсутствовавший ранее «глаз тигра», а при анализе ДНК – мутации *PANK2* [85]. Поздняя ННЖМ-1 может начинаться с психических расстройств, даже с острого психоза [17]. Единичные подобные случаи описаны и у подростков [88]. Описаны случаи с генерализованным тиком и навязчивостями, сходные с синдромом Туретта [66]. При этом деменция может отсутствовать в течение многих лет [57].

Приведенные описания – все с «глазом тигра» и мутациями *PANK2* – иллюстрируют клиническое разнообразие ННЖМ-1. Четких гено-фенотипических корреляций не найдено, но предположительно некоторые мутации ассоциированы с более «мягкими» фенотипами [3, 34, 38, 73].

МРТ при ННЖМ-1 демонстрирует избирательное отложение железа в бледном шаре и черной субстанции, причем снижение интенсивности Т2-сигнала с них сочетается с повышенной интенсивностью сигнала с переднемедиальной части бледного шара, что дает МРТ-картину, названную «глазом тигра»: очаг гиперинтенсивности в центре гипointенсивного очага (рис. 1). «Глаз тигра» высоко специфичен для ННЖМ-1, но не патогномоничен: он описан в единичных случаях ННЖМ-4 [35, 39], некоторых молекулярно нерасшифрованных случаях, особенно поздних [3, 27, 65, 78], у отдельных больных с мультисистемной атрофией [9, 82]. С другой стороны, есть редкие случаи ННЖМ-1 без «глаза тигра» [34, 48]. МРТ в режиме Т2 при всех ННЖМ гораздо информативнее, чем в режиме Т1, в т.ч.

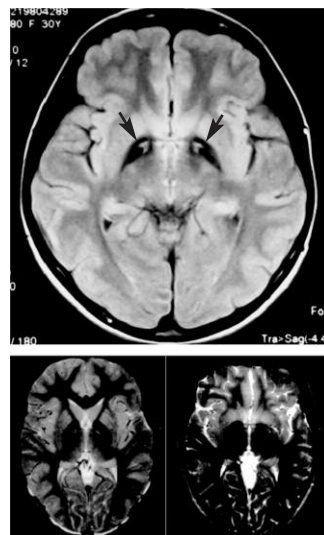


рис. 1: МРТ при ННЖМ-1. Отложение железа в бледном шаре с симптомом «глаза тигра» (стрелки).

для раннего выявления изменений, но режим T1 помогает дифференцировать очаги накопления железа с кальцинатами и некоторыми другими процессами. Изменения МРТ могут опережать клинические симптомы, но могут развиться позже [10, 85], иногда на много лет: так, у больного с поздней ННЖМ-1 тремор появился в 37 лет, а «глаз тигра» – 10 лет спустя [3]. Такие случаи затрудняют раннюю диагностику. МРТ при типичной и атипичных ННЖМ-1 не различается. Биохимические показатели всегда нормальны.

В ряде патоморфологических исследований прошлых лет отмечалось наличие альфа-синуклеин-позитивных телец Леви, однако к этим «домолекулярным» данным надо относиться с осторожностью в плане точности диагноза: при ННЖМ-1 с мутациями *PANK2* телец Леви не находят [73], в отличие от некоторых других ННЖМ.

С мутациями *PANK2* связан еще один фенотип: HARP (Hyporebetalipoproteinemia, Acanthocytosis, Retinitis pigmentosa, Pallidal degeneration: гипопребеталипопротеинемия, акантоцитоз, ПДС, паллидарная дегенерация), OMIM 607236. Форма описана клинически в начале 1990-х гг. у двух неродственных женщин, одна из которых болела с раннего детства, другая – с 16 лет. Неврологические симптомы, наличие ПДС и МРТ с «глазом тигра» соответствовали ННЖМ-1, но акантоцитоз и нарушения липидного обмена, не характерные для ННЖМ-1 и отсутствовавшие у членов семей, позволили предположить новое заболевание. В 2002–2003 гг. обеим больным провели ДНК-диагностику, обнаружившую мутации *PANK2* [12, 40]. Форму расценили как аллельный вариант ННЖМ-1, но новых описаний не появилось.

ННЖМ-2 (PLAN), OMIM 256600 – вторая и по условной нумерации, и по частоте. В 2006 г. описана инбредная пакистанская семья с ранней ННЖМ, обусловленной мутацией гена *PLA2G6* (PhosphoLipaseA2, Group 6) [56]. В 2007 г. мутации *PLA2G6* нашли у больных в инбредной семье из иорданского селения Карак, вначале болезнь выделили как самостоятельный «каракий синдром». Тогда же было выяснено, что ген *PLA2G6* ответственен за большинство случаев младенческой нейроаксональной дегенерации (болезни Зейтельбергера), клинически описанной еще в 1954 г. Это тяжелое многосимптомное аутосомно-рецессивное (АР) заболевание встречается повсеместно и не столь редко, причем накопление железа в мозге не является его обязательным признаком. Формы, связанные с мутациями *PLA2G6*, получили общее обозначение ННЖМ-2 или PLAN (*PLA2G6*-Associated Neurodegeneration). Ген *PLA2G6* кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов. Ген содержит 19 экзонов, зарегистрировано более 100 мутаций, из них 75% – миссенс- и нонсенс-мутации, остальные – небольшие и крупные делеции, мутации сайтов сплайсинга, частых мутаций нет [41]. Доля ННЖМ-2 в структуре всех ННЖМ составляет около 20% [38, 64]. Типичная ННЖМ-2 характеризуется очень ранним началом, прогрессирующими атаксией и спастичностью на фоне выраженной аксиальной гипотонии, утратой психомоторных навыков, АЗН с потерей зрения; возможна эпилепсия; больные погибают до 10 лет. В лаборатории НБО МГНЦ РАМН ранняя ННЖМ-2 диагностирована у 4 больных, первой была девочка из инбредной армянской семьи, заболевшая в 1,5 года и обследованная в 5 лет в состоянии глубокой психоневрологической инвалидизации; диагноз был заподозрен по картине МРТ и

подтвержден обнаружением мутации *PLA2G6* в гомозиготном состоянии [2]. В отдельных семьях, в частности, первых пакистанской и иорданской, ННЖМ-2 отличалась несколько более поздним началом (4–6 лет) и наличием экстрапирамидных симптомов. Некоторые авторы выделяют детскую форму как отдельный фенотип (в отличие от младенческой), но чаще оба варианта расценивают как широкий спектр одной нозологической формы [49].

В 2009 г. ген *PLA2G6* идентифицирован как ответственный за рецессивный синдром дистонии–паркинсонизма (паркинсонизм-14) [63]. Первые случаи у индийских и пакистанских больных [63] дополнились наблюдениями из Ирана [80], Японии [87], Китая [32, 53, 79]. Болезнь начинается в молодом возрасте, чаще на 3-м десятилетии, и быстро прогрессирует. Паркинсонизм, проявляющийся тремором, ригидностью, выраженной брадикинезией, хорошо лечится препаратами Л-ДОФА (что согласуется с обнаружением телец Леви при патоморфологических исследованиях), но у части больных эффект недолгосрочен [50]. Другие признаки – дистония, пирамидные симптомы, глазодвигательные, когнитивные и психические расстройства, описана и картина «чистого» ДОФА-зависимого паркинсонизма [79].

Таким образом, ННЖМ-2 включает по меньшей мере два аллельных фенотипа.

Типичная МРТ-картина ранней ННЖМ-2 – очаговое накопление железа в бледном шаре без «глаза тигра» и в меньшей степени в черной субстанции, часто обнаруживается атрофия мозжечка. При паркинсонизме-14 изменения МРТ более разнообразны: накопление железа в мозге визуализируется далеко не всегда, возможны лобно-височная атрофия (но не атрофия мозжечка), поражение белого вещества и даже нормальная МРТ [63, 80]. Патоморфологическим отличием ННЖМ-2 от ННЖМ-1 помимо отсутствия морфологической основы «глаза тигра» является наличие телец Леви, что сближает ННЖМ-2 с идиопатическим паркинсонизмом [31, 63]; аналог телец Леви находят и у мышей с экспериментальной моделью ранней ННЖМ-2 [73].

ННЖМ-3 (нейроферритинопатия), OMIM 606159 – форма с аутосомно-доминантным наследованием (единственная из ННЖМ) и поздним началом. В 2001 г. А.Сurtis и соавт. описали болезнь в нескольких семьях из Уэльса (Великобритания), установили их общее происхождение из прослеженного до XVIII века рода, идентифицировали ген *FTL* и предложили название «нейроферритинопатия» [16] (термин ННЖМ-3 – более поздний). Болезнь описана также во Франции, США, Индии, Японии и других странах [13, 14, 43, 47, 59, 60], но является редкой: менее 1% в структуре ННЖМ [30], Уэльс – единственный очаг накопления. Ген *FTL* кодирует белок легкой цепи ферритина, при фенотипе ННЖМ-3 описано всего 7 мутаций: 6 разных вставок в экзоне 4 и миссенс-мутация в экзоне 3. Вставка 460insA является самой частой: с ней связано около 80% всех случаев, в т.ч. уэльские. Предполагалось, что распространение этой мутации связано с эффектом основателя, но недавнее ее обнаружение у американца немецкого происхождения позволяет думать, что мутация может иметь не один источник [13]. Пенетрантность мутаций полная (с учетом возрастозависимости). Средний возраст начала – 40 лет с большим «разбросом» (15–65 лет) [13, 62]. Возможны значительные внутрисемейные различия: в большой французской семье с 7 больными возраст начала колебался от 28

до 54 лет [13]. В японской семье тремор появился у матери уже в 10 лет, у сына – в 15 лет, но другие симптомы у обоих присоединились после 35 лет [59]. В клинической картине ННЖМ-3 преобладают экстрапирамидные расстройства: хореические гиперкинезы, дистония, брадикинезия, оролингвальная дискинезия, часто асимметричные; в зависимости от их вида болезнь может иметь сходство с болезнью Гентингтона или паркинсонизмом; характерны дизартрия, дисфония; пирамидная и мозжечковая системы чаще не страдают, атаксия описана у единичных больных [13, 14]. Отмечают расторможенность, эмоциональную лабильность; легкие когнитивные расстройства можно выявить при целенаправленном обследовании уже в начале болезни, на поздних стадиях они становятся явными, но не достигают такой степени, как при болезни Гентингтона. При МРТ обнаруживаются очаги отложения железа в хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе, а в поздних стадиях – также кистозные изменения базальных ганглиев, двусторонний некроз бледного шара и атрофия коры. М. Keogh и соавт. [43] наблюдали троих детей больных – досимптомных носителей частой мутации – на протяжении 8–10 лет и показали, что изменения МРТ задолго предшествуют клиническим симптомам, постепенно нарастая и распространяясь; авторы считают, что именно отложение железа является пусковым фактором нейродегенерации.

Биохимическая диагностика имеет ограниченное значение: уровень ферритина в сыворотке гормонозависим и снижен только у мужчин и у женщин в постменопаузе.

С геном *FTL* связана также совсем иная форма – редкая аутосомно-доминантная гиперферритинемия с катарактой (ОМIM 600886); катаракта разного вида, чаще ранняя, но может развиваться в среднем возрасте, а в части случаев отсутствует. Кроме повышения уровня ферритина в сыворотке, клинических и лабораторно-инструментальных признаков накопления железа нет. Мутации при этой форме локализованы в IRE (iron-responsive element) 5'-нетранслируемой регуляторной области гена.

ННЖМ-4 (MPAN), ОМIM 614298, выделена в 2011 г. М. Hartig и соавт. [35], обследовавшими 24 польские семьи с диагностированной по МРТ-картине ННЖМ и предвзятительно исключенными мутациями *PANK2*, *PLA2G6*, *FTL* и *CP*. В одной из семей с 3 больными провели картирование по гомозиготности и секвенирование гена-кандидата *C19orf12*. Больные оказались гомозиготами по мутации с.204_214del11 (*Gly69ArgfsX10*). Эта мутация найдена в 15 других семьях группы в состоянии гомозиготности (12 семей) или компаунд-гетерозиготности с миссенс-мутациями (3 семьи); в 3 семьях выявлена гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутациям. В целом мутации *C19orf12* были найдены в 19 семьях группы с 24 больными: 18 польских и дополнительно обследованной немецкой. За короткое время появились описания ННЖМ-4 в семьях разной этнической принадлежности: турецких [23, 39, 76], иранских [19], итальянских [64], новых польских [38, 76] и немецких [18, 75], американских, боснийской, украинской, индийской и других [38]; мы диагностировали 3 случая ННЖМ-4 у русских больных [1]. Доля ННЖМ-4 формы в структуре ННЖМ оценивается по разному: если в польской выборке она составила 37% семей [35] и столько же в небольшой иранской [19], то в итальянской группе семей [64] и в международном регистре [38] – всего 3–4%. Во всяком случае, ННЖМ-4 не является большой редкостью.

Ген *C19orf12* принадлежит к генам open reading frame (открытая рамка считывания), его небольшие размеры (менее 17 т.п.н.) облегчают ДНК-диагностику. Белок с190orf12, две изоформы которого кодирует ген, локализован в митохондриальной мембране клеток мозга, крови, адипоцитов; предположительно он участвует в биогенезе жирных кислот и распаде ряда аминокислот. У больных белок отсутствует. В мышечном биоптате больных находят тонкие признаки патологии митохондрий, указывающие на их роль в патогенезе [35, 38]. В связи с митохондриальной природой белка предложено название MPAN (Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration) [7]. Описано 28 разных мутаций *C19orf12* [38]. Первая из найденных мутаций *Gly69ArgfsX10* (делеция 11 пар нуклеотидов со сдвигом рамки считывания, ведущая к образованию преждевременного стоп-кодона и аномально укороченного белка) остается самой частой и обнаруживается в большинстве семей восточноевропейского происхождения, чаще в гомозиготном состоянии [38, 76]; эта мутация найдена и у наших больных: у двоих в гомозиготном состоянии, у одной в гетерозиготном [1]. Большинство других мутаций найдены в единичных семьях, но мутация с.32C>T (p.Thr11Met) описана неоднократно в состоянии гомозиготности или компаунд-гетерозиготности с другими мутациями в семьях разных национальностей [18, 19, 23, 35, 76]. Очевидно, эта мутация – вторая по частоте, причем без этнической избирательности. Почти у всех больных найдены обе аллельные мутации; вторая мутация не обнаружена в одной итальянской семье [64], 4 семьях международного регистра [38] и одной из наших семей [1], эти родословные (кроме одной) соответствовали аутосомно-рецессивному наследованию [38].

Основные представления о клинической картине ННЖМ-4 сложились при анализе первой группы детально обследованных польских больных [35]. Возраст начала варьировал от 4 до 21 лет, более 60% заболели на втором десятилетии; в одном из семейных случаев разница в возрасте начала достигала 10 лет. Первыми признаками чаще были дизартрия и нарушения ходьбы, в дальнейшем преобладали пирамидные симптомы (особенно) и экстрапирамидные нарушения: ДОФА-резистентные дистония (оромандибулярная или генерализованная) и паркинсонизм. Взрослые больные чаще утрачивали ходьбу на 3-м десятилетии. У большинства имелась АЗН, не приводящая к слепоте. Когнитивные расстройства были умеренными; негрубые расстройства психики (импульсивное и компульсивное поведение, эмоциональная лабильность, депрессия) имелись лишь у 6 больных. Авторы заключили, что ННЖМ-4 отличается от типичной ННЖМ-1 более поздним началом, более медленным течением, менее выраженными нарушениями интеллекта и психики, а также преобладанием пирамидных симптомов над экстрапирамидными; неожиданной стала высокая частота аксональной полинейропатии при ЭНМГ. В международном регистре ННЖМ-4 представлена 19 семьями разного этнического происхождения с 24 больными. В этой группе по сравнению с польской при сходстве основных симптомов клинический спектр сдвинут в сторону большей тяжести по возрасту начала («разброс» даже шире – 4–30 лет, но средний возраст начала составляет 11 лет) и значительно большей частоте и выраженности когнитивных и разнообразных психических расстройств; частым симптомом оказалось недержание мочи; 19 больных достигли 3-4-го десятилетия жизни с разной степенью инвалидизации [38].

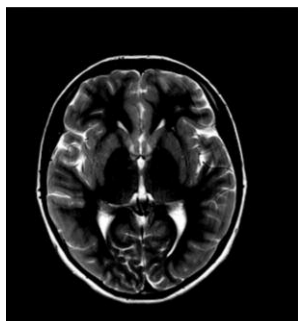


рис. 2: МРТ при ННЖМ-4. То же без симптома «глаза тигра».

При МРТ обнаруживаются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре – у всех больных) и черной субстанции (у подавляющего большинства) [35, 38]. На рис. 2 представлена МРТ одного из наших больных [1]. «Глаз тигра» нехарактерен (его отсутствие даже было критерием отбора больных из международного регистра для поиска мутаций *C19orf12*), но обнаружен у одного польского больного [35] и у обоих больных из турецкой семьи [39]. Кроме того, в отдельных случаях находят атрофию коры полушарий [38] и мозжечка [38, 75]. Изменения МРТ появляются не до клинических симптомов и даже не одновременно с ними, а спустя время, нередко годы, причем в динамике не нарастают [1, 35, 38, 64].

Ряд наблюдений расширил представления о фенотипе ННЖМ-4. Описано начало с АЗН, приведшей к слепоте [64]. В двух не связанных между собой турецких семьях болезнь при относительно позднем начале (25–29 лет) протекала атипично быстро: 2 из 3 больных умерли через 1–3 года после начала (третий недавно болен) [23]. В нескольких случаях выявлена высокая активность КФК без других симптомов миопатии [18, 19, 39, 76]. Отличие наблюдения G. Schottmann и соавт. [75] – тяжелая аксональная полинейропатия (в других случаях – субклиническая) и атрофия мозжечка при МРТ. У больных 17, 20 и 24 лет из двух немецких семей описан атипичный фенотип ННЖМ-4 с преобладающим поражением центральных и периферических мотонейронов (сходный с ювенильным боковым амиотрофическим склерозом) без экстрапирамидных расстройств; при МРТ, кроме поражения базальных ганглиев, выявлено вовлечение средних ножек мозга [18]. В польской выборке двое больных имели атипично легкое течение. У одного из них МРТ провели в 14 лет по поводу аденумы гипофиза, и картина ННЖМ стала случайной находкой; в клинической картине в 14 лет и 5 лет спустя отмечена только неловкость тонких движений [35]. МРТ-картина ННЖМ оказалась неожиданной и в одном из наших наблюдений: у больной 35 лет с семейным синдромом Ашера (аутосомно-рецессивная нейросенсорная глухота в сочетании с ПДС) МРТ провели из-за головных болей (вскоре прекратившихся); при анализе ДНК найдена частая восточноевропейская мутация *C19orf12* в гетерозиготном состоянии, аллельная мутация не обнаружена; клинические симптомы ННЖМ и другие психоневрологические расстройства отсутствовали. Двое других наших больных, девушка 19 лет и 16-летний юноша, имели типичную картину ННЖМ-4 (оба случая клинически ближе к польской выборке) [1].

Таким образом, клиническая картина ННЖМ-4 весьма разнообразна. Некоторые авторы связывают клинические особенности своих наблюдений с видом мутации, однако гено-фенотипические корреляции при ННЖМ-4 четко не

доказаны [35, 38, 42]. Интересны два патоморфологических наблюдения ННЖМ-4 с ДНК-диагностикой *post mortem* [35, 38]. Один больной с ранним началом и тяжелой клинической картиной с типичным набором симптомов умер в 23 года [35]. У другого больного в 30 лет ухудшилась память, затем развилась деменция, через несколько лет присоединился паркинсонизм, при МРТ нашли признаки ННЖМ, смерть наступила в 40 лет [38]. При патоморфологическом исследовании, кроме изменений, типичных для ННЖМ, в обоих случаях найдены тельца Леви, аксональные сфероиды и тау-положительные включения – морфологические маркеры идиопатического паркинсонизма. В связи с этим M. Hartig и соавт. [35] провели поиск мутаций *C19orf12* у 676 немецких больных паркинсонизмом и у одного из них нашли компаунд-гетерозиготность по двум миссенс-мутациям. У этого больного в 25 лет был галлюцинаторный психоз, паркинсонизм диагностирован в 49 лет, лечился препаратами Л-ДОФА с эффектом; при КТ в 58 лет отмечена церебральная атрофия. На возможную связь ННЖМ-4 с паркинсонизмом есть еще одно косвенное указание: у одного из больных с найденной второй мутацией *C19orf12* отец умер в 47 лет от паркинсонизма с типичной патоморфологической картиной [38]. Возможно, *C12orf19* – не только причина ННЖМ-4, но и ген предрасположенности к «обычному» паркинсонизму и другим альфа-синуклеинопатиям [30, 73].

ННЖМ-5 (BPAN), OMIM 300894 – хронологически последняя молекулярно расшифрованная ННЖМ: связь с геном *WDR45* установлена в 2012 г. [33]; обозначение BPAN (Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration) дано по названию кодируемого белка. Болезнь имеет редкий тип наследования: X-сцепленный доминантный. Клинически ее выделили в спектре недифференцированных ННЖМ в конце 2000-х гг. и назвали SENDA (Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood; непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте). Действительно, болезнь характеризуется выраженной ранней задержкой психоречевого (особенно) и моторного развития с ограниченной положительной динамикой до юношеского или взрослого возраста и последующим регрессом с развитием дистонии, паркинсонизма, деменции. В периоде регресса при МРТ выявляется картина ННЖМ. Болезнь встречается повсеместно, семейных случаев нет, женщины болеют значительно чаще мужчин, без клинических межполовых различий. Т. Нааск и соавт. [33] идентифицировали ген *WDR45* в локусе Xp11.23 и у 20 больных многообразного этнического происхождения нашли 19 разных мутаций, возникших *de novo*. Очевидно, как при многих X-сцепленных доминантных болезнях, для большинства мужчин мутации летальны, но одинаковая тяжесть у женщин и выживших мужчин пока не нашла объяснения. В последней публикации число больных женщин увеличилось до 20, но число мужчин осталось прежним [36]. Уточнены клинические характеристики двух стадий болезни: в раннем возрасте часто наблюдались также эпилепсия, спастичность, расстройства сна; развившийся паркинсонизм у всех был ДОФА-зависимым, но быстро появлялась тяжелая лекарственная дискинезия, требовавшая отмены терапии. Н. Saitsu и соавт. [70] диагностировали ННЖМ-5 у пяти японок 28–50 лет, обнаружив 5 новых мутаций *WDR45 de novo*. Больные начали ходить в 1,5–3 года, речь отсутствовала либо были единичные слова. Регресс начался с 23–30 лет с деменции, затем развились дистония, паркинсонизм (акинетико-ригидная форма), при

обследовании 4 женщины были лежачими, одна пользовалась креслом; у трех отмечены расстройства поведения. МРТ характеризовалась отложением железа в черной субстанции (с «нимбом» гиперинтенсивности в режиме T1) и бледном шаре (без «глаза тигра») в сочетании с нарастающей церебральной атрофией.

Из описанных 24 мутаций лишь две представлены миссенс-мутациями, другие приводят к сдвигу рамки считывания: небольшие делеции и вставки – 11, мутации сайта сплайсинга – 7, нонсенс-мутации – 6. Оценка вклада ННЖМ-5 в структуру ННЖМ (табл. 1) предварительна.

Ацерулоплазминемия, OMIM 604290 – редкая ННЖМ, связанная с мутациями гена *СР*, кодирующего церулоплазмин. Первые клинические описания относятся к концу 1980-х – началу 1990-х гг., ген идентифицирован в 1995 г. Ген содержит 19 экзонов, описаны 47 мутаций, большинство миссенс- и нонсенс-мутации; частых мутаций нет. Церулоплазмин играет важнейшую роль в мобилизации железа, и нарушение его функций ведет к накоплению железа в тканях. В отличие от других ННЖМ, при ацерулоплазминемии железо накапливается не только в головном мозге, но и во внутренних органах: печени (особенно), поджелудочной железе и др. Соответственно, есть биохимические признаки: церулоплазмин в сыворотке обычно отсутствует, содержание меди и железа снижено, а уровень ферритина в разной степени повышен [55]. Болезнь встречается повсеместно без регионального накопления, начинается во взрослом возрасте, чаще в 30–50 лет. А. McNeill и соавт. [55] обобщили 33 наблюдения: средний возраст больных при установлении диагноза составил 51 год с разбросом от 16 до 72 лет. Типичны когнитивные нарушения, атаксия, дизартрия, а гиперкинезы, среди которых преобладают орофациальная дискинезия и блефароспазм, относительно менее характерны. Несмотря на прогрессирующее течение, самостоятельная ходьба долго сохраняется. В большинстве случаев развивается ПДС. Многие больные страдают сахарным диабетом, что может служить диагностической подсказкой [58]. Описаны больные с гетерозиготностью по мутациям *СР*: у 3 sibсов болезнь проявлялась атаксией, в одном несемейном случае – постуральным тремором, в другом – хореоатетозом [55], вместе с тем, клинические проявления у облигатных гетерозигот (родителей и других родственников больных гомозигот) не зарегистрированы. При МРТ мозга очаги накопления железа обнаруживаются не только в базальных ганглиях, но и в таламусе, зубчатых ядрах, коре больших полушарий и мозжечка, а также в печени и поджелудочной железе. При этом соматической патологии, помимо нетяжелой анемии, нет.

FAHN (ННЖМ, связанная с геном FA2H), OMIM 612319, выделена в 2010 г. в итальянской и албанской инбредных семьях [46]: установлена связь с геном *FA2H*, кодирующим гидроксилазу-2 жирных кислот. FAHN (*FA2H*-Associated Neurodegeneration) является редкой ННЖМ, описано менее 30 больных разной этнической принадлежности: кроме вышеуказанных – нескольких арабских, пакистанских, новой итальянской [29]; число больных в этих многодетных семьях – от 2 до 7 [45]. Обычно болезнь начинается в детстве с нарушений походки вследствие дистонии и/или спастичности в ногах, затем появляются и прогрессируют дизартрия, атаксия, дистония, спастический тетрапарез, деменция, АЗН со снижением зрения; характерен страбизм, возможна эпилепсия. У 25 больных возраст начала колебался от 3 до 11 лет, спастичность была у всех, дистония, атаксия и АЗН – у большинства, эпилепсия у трети,

деменция примерно у 2/3 (но не все имели достаточный срок болезни). На фоне прогрессирования возможны периоды относительной стабильности. Клиническая картина сходна с детской (но не младенческой) ННЖМ-2. Продолжительность жизни варьирует, смерть чаще наступает на 3–4-м десятилетиях. Все описанные до последнего времени семьи были инбредными, а больные – гомозиготами по мутациям *FA2H*. В 2012 г. описан первый больной из неинбредной семьи – компаунд-гетерозигота по двум мутациям [67]; у 10-летнего мальчика, кроме прогрессирующей спастической параплегии, атаксии и деменции, имелась аксональная нейропатия (ранее не описанный признак). МРТ при FAHN помимо очагового накопления железа в бледном шаре (без «глаза тигра») и в меньшей степени в черной субстанции характеризуется нарастающими атрофией ствола и мозжечка, изменениями белого вещества; частая, диагностически важная особенность – истончение мозолистого тела.

Ген *FA2H* ответствен за два других фенотипа: лейкодистрофию с дистонией и спастическим парапарезом и наследственную спастическую параплегию, тип 35 (SPG35) с сопутствующей дистонией. Обе формы описаны в 2008 г. [21, 25] – раньше, чем FAHN. Это еще один пример аллельной серии. Обе болезни имеют аутомомно-рецессивное наследование и начинаются в детстве. При SPG35 особенно выражен нижний спастический парапарез, при лейкодистрофии в картине МРТ преобладает поражение белого вещества, но три формы, как видно даже из названий, в значительной мере перекрываются [29, 45, 67, 73]. В гене *FA2H* описано 12 различных мутаций, включая крупные делеции и дупликации [41, 45]. Гено-фенотипические корреляции не выявлены.

Болезнь Куфор–Ракеб (Kufor-Rakeb, паркинсонизм 9), OMIM 606693 – еще одна редкая аутомомно-рецессивная ННЖМ, клинически описанная в 1994 г. у 5 sibсов в инбредной семье из Иордании (названа по месту проживания семьи). Ген *ATP13A2* идентифицировали в 2006 г. при обследовании большой чилийской семьи [69]. В дальнейшем были описаны семьи в разных популяциях, чаще инбредные: бразильской, японской, пакистанской, афганской, эскимосской, индийской, китайской, итальянских, бельгийской и др. [26, 50, 71, 74]. Ген *ATP13A2*, кодирующий одну из лизосомных АТФ-аз, содержит 29 экзонов; описано около 30 мутаций, более половины – миссенс- и нонсенс-мутации; частых мутаций нет [41]. Ведущим в клинической картине является ювенильный паркинсонизм. Типичный возраст начала – 14–15 лет с «разбросом» 10–22 года, препараты Л-ДОФА эффективны, но рано появляются лекарственные дискинезии. Характерен пирамидный синдром, нередко глазодвигательные расстройства: вертикальный офтальмопарез, замедление саккад, окулогирные кризы. Почти всегда развивается когнитивные нарушения, иногда выраженная деменция; возможны психические расстройства (галлюцинации и др.) [22, 50, 69, 74]. Необычна ситуация в итальянской семье: взрослый пробанд с гомозиготностью по мутации *ATP13A2* был болен с 10 лет, а у брата с тем же генотипом при обследовании в 31 год неврологические симптомы отсутствовали [71]. При МРТ находят очаги отложения железа в скорлупе и хвостатом ядре, но у отдельных больных они отсутствуют [11, 22]; неспецифические изменения – умеренная диффузная атрофия коры больших полушарий и мозжечка.

Умерший больной из бельгийской семьи с 4 больными sibсами – гомозиготами по мутации *ATP13A2* – имел типич-

ную патоморфологическую картину нейронального цероид-липофусциноза [8]. Связь мутаций *ATP13A2* с поздним нейрональным цероид-липофусцинозом показана и на экспериментальной модели у тибетских терьеров [62]. Других данных о патоморфологии синдрома Куфор-Ракеб нет.

Интерес исследователей привлекают больные – гетерозиготы по разным мутациям *ATP13A2*, известно около 10 таких случаев [22, 28, 50, 52]. Доминантное наследование в этих семьях не прослеживается, большинство случаев отличаются более поздним началом – в 20–40 лет и менее тяжелым течением. Описан лишь один случай гетерозиготности с очень ранним началом и тяжелым течением: у мальчика-литовца, заболевшего в 5 лет (!); при обследовании в 6 лет найдена одна мутация, унаследованная от здорового отца [28]. Авторы не исключают атипичный характер аллельной мутации, не обнаруженной проведенным анализом. Случаи с гетерозиготностью расценивают по-разному: возможно, гетерозиготное носительство мутаций или полиморфизмов гена *ATP13A2* предрасполагает к «обычному» многофакторному раннему паркинсонизму.

Болезнь Вудхауса–Сакати, OMIM 241080 – редкая аутосомно-рецессивная ННЖМ с вовлечением других органов: помимо экстрапирамидных симптомов она включает умственную отсталость, гипогонадизм, сахарный диабет, глухоту и алопецию. Болезнь описана N. Woodhouse и N. Sakati в 1983 г. в нескольких инбредных арабских семьях. В 2008 г. в тех же семьях идентифицирован ген *DCAF17* (другое название *C2orf37*): найдена общая мутация, накопление которой связано с эффектом основателя [4]. После этого появились молекулярно верифицированные случаи в семьях разного происхождения (других арабских, турецкой, итальянских, индийской, сербской) и с разными мутациями [5, 7, 44, 72, 81]. В целом с 2008 г. описано около 25 семей, более 50 больных. Ген с невыясненной функцией содержит 14 экзонов, описано 9 мутаций: 3 мутации сайтов сплайсинга, 3 – небольшие делеции и вставки и 3 нонсенс-мутации [5].

Клиническая картина вариабельна. Типична умственная отсталость с раннего детства, но возможно нормальное раннее умственное развитие с последующим регрессом. Другие симптомы присоединяются в подростковом или молодом возрасте. Характерны дистонические и хореоформные гиперкинезы конечностей, частый симптом – дизартрия [72]. Интеллект снижен, но психические расстройства редки. Глухота носит нейросенсорный характер. Кроме алопеции, возможна ранняя адонтия [81], оба внешних признака важны в дифференциальной диагностике; у части больных есть черты лицевого дисморфогенеза [62]. В двух инбредных семьях из Омана с 7 больными описан более мягкий фенотип – без экстрапирамидных симптомов и сахарного диабета [7]. МРТ демонстрирует накопление железа в бледном шаре и других базальных ганглиях, а также, как правило, поражение белого вещества.

Лечение ННЖМ имеет ограниченные возможности [24, 72, 90]. Как видно из описаний отдельных форм, препараты Л-ДОФА дают эффект лишь в части случаев, причем он бывает непродолжительным либо рано возникают осложнения; при фокальной дистонии используют ботулотоксин, при выраженной спастичности и дистонии – баклофен внутрь или интратекально и другие антиспастические

препараты; есть опыт глубокой электростимуляции бледного шара (в основном при ННЖМ-1 с преобладанием гиперкинезов) [84, 90]; при требующих коррекции расстройствах психики назначают психотропные препараты. Надежды на лечение комплексонами (хелатами) железа при ННЖМ пока не нашли убедительного подкрепления, хотя их считают перспективными [37, 42, 90]. По данным испытания деферипрона (пероральный аналог дефероксамина) при ННЖМ-1, содержание железа в бледном шаре снизилось в среднем на 30%, но значимого клинического эффекта не было [72, 90]; однако назначение комплексонов считают обоснованным в комбинированной терапии [68]. Есть отдельные наблюдения клинического и лабораторного эффекта дефероксамина и его пероральных препаратов (деферипрона и других) при ацерулоплазмемии, особенно на ранних стадиях [55], но из-за редкости болезни контролируемые испытания не проводились.

Медико-генетическое консультирование при ННЖМ проводится по общепринятым принципам. При ранних аутосомно-рецессивных формах, подтвержденных анализом ДНК, возможна пренатальная и прееклиническая ДНК-диагностика для sibсов больных. Установленный диагноз поздней аутосомно-рецессивной ННЖМ позволяет дать благоприятный генетический прогноз для детей больных (обычно уже родившихся). При ННЖМ-3 возможна дородовая и доклиническая ДНК-диагностика у потомства больных. При ННЖМ-5 больные не оставляют потомства из-за тяжести болезни, риск для членов семьи не повышен.

Заключение. Несмотря на быстрый прогресс в идентификации генов ННЖМ, значительная часть случаев остается нерасшифрованной [3, 27, 35, 38, 65, 78], что имеет место и в нашей научно-практической работе [1]. В международном регистре доля таких случаев составила почти 40%. Механизмы действия генов, ответственных за ННЖМ, активно изучаются, тем более, что это может пролить свет на патогенез и подходы к терапии ряда частых нейродегенераций. Роль железа в нейродегенеративных процессах недостаточно изучена, но известно его участие в патогенезе паркинсонизма, болезни Альцгеймера, болезни Фридрейха, дентаторубропаллидолюисовой дегенерации и др.

Большинство генов ННЖМ не связаны прямо с обменом железа, за исключением генов *FTL* и *CP*, ответственных за очень малую долю случаев. Они имеют разные функции: ген *PANK2* обеспечивает первый этап в регуляции синтеза коэнзима А, ген *PLA2G6* кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, ген *ATP13A2* кодирует лизосомную АТФ-азу, ген *FA2H* тоже участвует в метаболизме липидов и керамидов. Каким образом мутации этих разных генов ведут к локальному накоплению железа, пока не выяснено. Одна из теорий – митохондриальная дисфункция: гены *PANK2*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *FTL* кодируют митохондриальные белки [42, 51, 73]. Митохондриальная локализация этих белков, иммуногистоморфологические данные (тельца Леви и другие маркеры идиопатического паркинсонизма при ННЖМ-2, ННЖМ-4, болезни Куфор-Ракеб) и клиническая картина паркинсонизма при ряде ННЖМ указывают на общие патогенетические звенья с частыми нейродегенерациями (паркинсонизмом, болезнью Альцгеймера) [51], что может помочь в разработке новых подходов к лечению.

Список литературы

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной дегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журн. неврол. психиатр. им. С.С.Корсакова (в печати).
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Поляков А.В. Наследственные болезни нервной системы с двигательными расстройствами: «новые» формы, редкие фенотипы, молекулярная диагностика. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 286–294.
3. Aggarwal A., Schneider S., Houlden H. et al. Indian-subcontinent NBIA: unusual phenotypes, novel PANK2 mutations, and undetermined genetic forms. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1424–1431.
4. Alazami A., Al-Saif A., Al-Semari A. et al. Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 684–691.
5. Alazami A., Schneider S., Bonneau D. et al. C2orf37 mutational spectrum in Woodhouse-Sakati syndrome patients. *Clin. Genet.* 2010; 78: 585–590.
6. Antonini A., Goldwurm S., Benti R. et al. Genetic, clinical, and imaging characterization of one patient with late-onset, slowly progressive, pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2006; 21: 417–418.
7. Ben-Omran T., Ali R., Almureikhi M. et al. Phenotypic heterogeneity in Woodhouse-Sakati syndrome: two new families with a mutation in the C2orf37 gene. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155A: 2647–2653.
8. Bras J., Verloes A., Schneider S. et al. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum. Molec. Genet.* 2012; 12: 2646–2650.
9. Chang M., Hung W., Liao Y. et al. Eye of the tiger-like MRI in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J. Neural Transmis.* 2009; 116: 861–866.
10. Chiapparini L., Savoiardo M., D'Arrigo S. et al. The “eye-of-the-tiger” sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Neuropediatrics* 2011; 42: 159–162.
11. Chien H., Bonifani V., Barbosa E. ATP13A2-related neurodegeneration (PARK9) without evidence of brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1364–1365.
12. Ching K., Westaway S., Gitschier J. et al. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002; 58: 1673–1674.
13. Chinnery P. Neuroferritinopathy. *GeneReviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1141>.
14. Chinnery P., Crompton D., Birchall D. et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460insA mutation. *Brain* 2007; 130: 110–119.
15. Chung S., Lee J., Lee M. et al. Focal hand dystonia in a patient with PANK2 mutations. *Mov. Disord.* 2008; 23: 466–468.
16. Curtis A., Fey C., Morris C. et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat. Genet.* 2001; 28:350–354.
17. del Valle-López P., Pérez-García R., Sanguino-Andrés R., González-Pablos E. Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms. *Actas Esp. Psiquiat.* 2011; 39: 260–262.
18. Deschauer M., Gaul C., Behrmann C. et al. C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 2434–2439.
19. Dezfouli M., Alavi A., Rohani M. et al. PANK2 and C19orf12 mutations are common causes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28: 228–232.
20. Diaz N. Late Onset Atypical Pantothenate-Kinase-Associated Neurodegeneration. *Case Rep. Neurol. Med.* 2013; 2013: 860201.
21. Dick K., Al-Mjeni R., Baskir W. et al. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21-q23. *Neurology* 2008; 71: 248–252.
22. Di Fonzo A., Chien H., Socal M. et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1557–1562.
23. Dogu O., Krebs C., Kaleagasi H. et al. Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Clin. Genet.* 2012; Dec 20. doi: 10.1111/cge.12079 [Epub ahead of print].
24. Dusek P., Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 499–506.
25. Edvardson S., Hama H., Shaag A. et al. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 643–648.
26. Eiberg H., Hansen L., Korbo L. et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clin. Genet.* 2012; 82: 256–263.
27. Fekete R. Late Onset Neurodegeneration with Brain-Iron Accumulation Presenting as Parkinsonism. *Case Rep. Neurol. Med.* 2012; 387095.
28. Fong C., Rolfs A., Schwarzbraun T. et al. Juvenile parkinsonism associated with heterozygous frameshift ATP13A2 gene mutation. *Eur. J. Paediat. Neurol.* 2011; 15: 271–275.
29. Garone C., Pippucci T., Cordelli D. et al. FA2H-related disorders: a novel c.270+3A>T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011; 53: 958–961.
30. Gregory A., Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
31. Gregory A., Westaway S., Holm I. et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase (2). *Neurology* 2008; 71: 1402–1409.
32. Gui Y.X., Xu Z.P., Wen-Lu et al. Four novel rare mutations of PLA2G6 in Chinese population with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 21–26.
33. Haack T., Hogarth P., Kruer M. et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91:1144–1149.
34. Hartig M., Hörtnagel K., Garavaglia B. et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 248–256.
35. Hartig M., Iuso A., Haack T. et al. Absence of an Orphan Mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89: 543–550.
36. Hayflick S., Kruer M., Gregory A. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013; 136: 1708–1717.
37. Hider R., Roy S., Ma Y. et al. The potential application of iron chelators for the treatment of neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2011; 3: 239–249.
38. Hogarth P., Gregory A., Kruer M. et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013; 80: 268–275.
39. Horvath R., Holnski-Feder E., Neeve V. et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov. Disord.* 2012; 27: 789–793.
40. Houlden H., Lincoln S., Farrer M. et al. Compound heterozygous PANK2 mutations confirm HARP and Hallervorden-Spatz syndromes are allelic. *Neurology* 2003; 61: 1423–1426.
41. Human Gene Mutation Database (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>
42. Keogh M., Chinnery P. Current concepts and controversies in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 51–56.
43. Keogh M., Jonas P., Coulthard A. et al. Neuroferritinopathy: a new inborn error of iron metabolism. *Neurogenetics* 2012; 13: 93–96.

44. *Kojovic M., Pareés I., Lampreia T. et al.* The syndrome of deafness-dystonia: Clinical and genetic heterogeneity. *Mov. Disord.* 2013; 28: 795–803.
45. *Kruer M., Gregory A., Haflick S.* Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56080>
46. *Kruer M., Paisán-Ruiz C., Boudaert N. et al.* Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann. Neurol.* 2010; 68: 611–618.
47. *Kubota A., Hida A., Ichikawa Y. et al.* A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy. Description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlations. *Mov. Disord.* 2008; 24: 441–445.
48. *Kumar N., Boes C., Babovic-Vuksanovic D., Boeve B.* The “Eye-of-the-Tiger” sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 292–293.
49. *Kurian M., Morgan N., McPherson L. et al.* Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008; 70: 623–629.
50. *Lai H., Lin C., Wu R.* Early-onset autosomal-recessive parkinsonian-pyramidal syndrome. *Acta Neurol. Taiwan* 2012; 21: 99–107.
51. *Leoni V., Strittmatter L., Zorzi G. et al.* Metabolic consequences of mitochondrial coenzyme A deficiency in patients with PANK2 mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105: 463–471.
52. *Lin C., Tan E., Chen M. et al.* Novel ATP13A2 variant associated with Parkinson disease in Taiwan and Singapore. *Neurology* 2008; 71: 1727–1732.
53. *Lu C., Lai S., Wu R. et al.* PLA2G6 mutations in PARK14-linked young-onset parkinsonism and sporadic Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 159B: 183–191.
54. *Mak C., Sheng B., Lee H. et al.* Young-onset parkinsonism in a Hong Kong Chinese man with adult-onset Hallervorden-Spatz syndrome. *Int. J. Neurosci.* 2011; 121: 224–227.
55. *McNeill A., Pandolfo M., Kuhn J. et al.* The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur. Neurol.* 2008; 60: 200–205.
56. *Morgan N., Westaway S., Morton J. et al.* PLA2G6, encoding a phospholipase, A2 is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat. Genet.* 2006; 38: 752–754.
57. *Nicholas A., Earnst K., Marson D.* Atypical Hallervorden-Spatz disease with preserved cognition and obsessional and compulsions. *Mov. Disord.* 2005; 20: 880–886.
58. *Ogimoto M., Anzai A., Takenoshita H. et al.* Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern. Med.* 2011; 50: 1415–1418.
59. *Ohta E.* Clinical feature of neuroferritinopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52: 951–954.
60. *Ondo W., Adam O., Jankovic J., Chinnery P.* Dramatic response of facial stereotype/tic to tetrabenazine in the first reported cases of neuroferritinopathy in the United States. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2470–2472.
61. *Oner O., Oner P., Deda G. et al.* Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease. *Acta Psychiatr. Scand.* 2003; 108: 394–397.
62. On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
63. *Paisán-Ruiz C., Bhatia K., Li A. et al.* Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 19–23.
64. *Panteghini C., Zorzi G., Venco P. et al.* C19orf12 and FA2H mutations are rare in Italian patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 75–81.
65. *Patil P., Manakshe G., Mahajan D. et al.* Neurodegeneration with brain iron accumulation – late-onset slowly progressive variant. *J. Assoc. Physicians India* 2011; 59: 319–321.
66. *Pellecchia M., Valente E., Cif L. et al.* The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005; 64: 1810–1812.
67. *Pierson T., Simeonov D., Sinkan M. et al.* Exome sequencing and SNP analysis detect novel compound heterozygosity in fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20: 476–479.
68. *Pratini N., Sweeters N., Vichinsky E., Neufeld J.* Treatment of classic pantothenate kinase-associated neurodegeneration with deferiprone and intrathecal baclofen. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2013; Jan 30 [Epub ahead of print].
69. *Ramirez A., Heimbach A., Grundemann J. et al.* Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat. Genet.* 2006; 38: 1184–1191.
70. *Saito H., Nishimura T., Muramatsu K. et al.* De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 2013; 45: 445–449.
71. *Santoro L., Breedveld G., Manganelli F. et al.* Novel ATP13A2 (PARK9) homozygous mutations in a family with marked intrafamilial variability. *Neurogenetics* 2011; 12: 33–39.
72. *Schneider S., Bhatia K.* Dystonia in the Woodhouse–Sakati syndrome: A new family and literature review. *Mov. Disord.* 2008; 23: 592–596.
73. *Schneider S., Bhatia K.* Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 57–66.
74. *Schneider S., Paisán-Ruiz C., Quinn N. et al.* ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2010; 25: 979–984.
75. *Schottmann G., Stenzel W., Lützkendorf S. et al.* A novel frameshift mutation of C19ORF12 causes NBIA4 with cerebellar atrophy and manifests with severe peripheral motor axonal neuropathy. *Clin. Genet.* 2013; Mar 25 [Epub ahead of print].
76. *Schulte E., Claussen M., Jochim A. et al.* Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration: A novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28: 224–227.
77. *Seo J., Song S., Lee P.* A Novel PANK2 Mutation in a patient with atypical pantothenate-kinase-associated neurodegeneration presenting with adult-onset parkinsonism. *J. Clin. Neurol.* 2009; 5: 192–194.
78. *Shah S., Mehta H., Fekete R.* Late-onset neurodegeneration with brain iron accumulation with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Case Rep. Neurol.* 2012; 4: 216–223.
79. *Shi C., Tang B., Wang L. et al.* PLA2G6 gene mutation in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 2011; 77: 75–81.
80. *Sina F., Shojaaee S., Elahi E., Paisán-Ruiz C.* R632W mutation in PLA2G6 segregates with dystonia-parkinsonism in a consanguineous Iranian family. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 101–114.
81. *Steindl K., Alazami A., Bhatia K. et al.* A novel C2orf37 mutation causes the first Italian cases of Woodhouse Sakati syndrome. *Clin. Genet.* 2010; 78: 594–597.
82. *Strecker K., Hesse S., Wegner F. et al.* Eye of the tiger sign in multiple system atrophy. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: e1–e2.
83. *Thomas M., Hayflick S., Jankovic J.* Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2004; 19: 36–42.
84. *Timmermann L., Pauls K., Wieland K. et al.* Degeneration with brain iron accumulation. *Brain* 2010; 133: 701–712.
85. *Vasconcelos O., Harter D., Duffy C. et al.* Adult Hallervorden-Spatz simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 118–122.
86. *Yoon W., Lee W., Shin H. et al.* Novel PANK2 mutations in Korean patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration presenting unilateral dystonic tremor. *Mov. Disord.* 2010; 25: 245–247.
87. *Yoshino H., Tomiyama N., Tachibana N. et al.* Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 2010; 75: 1356–1361.
88. *Young-Kyung Sunwoo, Jeong-Seop Lee, Won-Hyoung Kim et al.* Psychiatric disorder in two siblings with Hallervorden-Spatz disease. *Psychiatry Investig.* 2009; 6: 226–229.
89. *Zeidman L., Pandey D.* Declining use of the Hallervorden-Spatz disease eponym in the last two decades. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1310–1315.
90. *Zorzi G., Zibordi F., Chapparini L., Nardocci N.* Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 82–86.

Neurodegeneration with brain iron accumulation

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

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

Key words: neurodegeneration with brain iron accumulation, genetic heterogeneity, DNA testing, MRI, basal ganglia, extrapyramidal disorders

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary (predominantly autosomal recessive) progressive disorders of the CNS with a common feature of iron accumulation in basal ganglia and characteristic MRI image. By now, nine genes responsible for dif-

ferent NBIA are known, and some of these genes cause the development of several allelic phenotypes. In the review, current data on NBIA clinical and molecular genetic aspects, particularly on recently discovered forms and atypical clinical variants, are summarized.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консульт. отд. ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1; e-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. – зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ.

Кафедра неврологии Института последипломного профессионального образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

О.В. Кривонос

Кафедра неврологии Института последипломного профессионального образования была образована в 2010 г. на базе Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) является ведущим отечественным научно-практическим и образовательным учреждением, в структуру которого входят научные подразделения, Институт последипломного профессионального образования (16 кафедр с клинической ординатурой, аспирантурой и интернатурой), многопрофильный медицинский стационар, многопрофильная клиничко-диагностическая поликлиника, филиал Клиники «Вольгинская» в поселке Вольгинский Петушинского района Владимирской области.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 25 апреля 2012 г. № 392 ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России присвоен статус Государственного научного центра Российской Федерации как объекта науки федерального значения. Генеральный директор ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – профессор, докт. мед. наук, лауреат Премии Правительства РФ К.В. Котенко.

Из истории образования Клинической больницы № 6 ФМБА России и Института биофизики ФМБА России. По инициативе А.И. Бурназяна приказом Минздрава СССР от 25 сентября 1948 г. № 14 на базе Московского нейрохирургического госпиталя для инвалидов Отечественной войны была организована клиническая больница закрытого типа на 200 коек для лечения больных из учрежде-

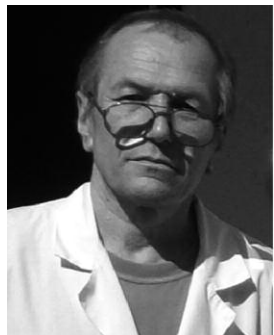
ний и предприятий атомной отрасли. Больнице было присвоено название «Клиническая больница Мосгорздраотдела № 6», которая впоследствии была передана в ведение Третьего главного управления при Минздраве СССР (в настоящее время – Федеральное медико-биологическое агентство).

За время существования Института биофизики и Клинической больницы № 6 двумя коллективами ученых и врачей были пролечены более 1500 тыс. чел., участвовавших в радиационных авариях (в т.ч. 700 с острой лучевой болезнью). Чернобыльская катастрофа – особая страница в истории Института биофизики и Клинической больницы № 6.

Специалисты ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России успешно представляют Российскую Федерацию в ряде авторитетных международных научных организаций, таких как Научный комитет ООН по действию атомной радиации, Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), Всемирная организация хирургов-гастроэнтерологов (IASGO), Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), Международное общество по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (MDS) и другие общественные медицинские организации. С 1996 г. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России выполняет функции сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения в области диагностики и лечения радиационных поражений человека. В связи с расширением приоритетных направлений деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА и организацией научно-практических неврологических центров, таких как Федеральный Центр по оказанию медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового



Кривонос О.В. – зав. каф. неврологии, засл. врач РФ Института последипломного профессионального образования



Павлов Ю.В. – доц., зав. учебным отделом кафедры неврологии

кровообращения и Федеральный неврологический Центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья, подана заявка во Всемирную организацию здравоохранения для расширения направлений сотрудничества центра.

В настоящее время клиника ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России — это многопрофильный, оснащенный по самым высоким мировым стандартам, стационар. Приоритетными направлениями являются онкология, гематология, трансплантация органов и тканей, реконструктивно-пластическая хирургия, неврология, нейрохирургия, нейрореабилитация. Многопрофильный стационар на 430 коек включает в себя клинические отделения (для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, неврологическое, онкологическое, нейрохирургическое, хирургическое, гинекологическое отделения, отделения общей анестезиологии и реанимации, анестезиологии и реанимации для больных кардиологического профиля, нейро-реанимации, урологическое, андрологии, пульмонологическое, терапии, гематологическое с асептическим блоком) и 6 клинических центров (неврологический центр, Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья, центр хирургии и трансплантологии, онкологический центр, центр биомедицинских технологий, центр спортивной медицины и реабилитации, диагностический центр). В клинике плодотворно трудятся 250 врачей, в т.ч. 28 докторов медицинских наук, 75 кандидатов медицинских наук, 130 врачей высшей категории. Среди сотрудников Клиники — 2 главных внештатных специалиста Минздрава РФ, а также 9 главных внештатных специалистов ФМБА России.

Неврологический центр представлен отделением неврологии и отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, в которых используются самые современные методики лечения и реабилитации больных. В отделении для больных с ОНМК проводится тромболитическая терапия, в том числе и селективный

тромболизис, эндоваскулярная тромбэкстракция, мультидисциплинарная реабилитация, начиная с реанимационной палаты. В реанимационном отделении есть возможность проведения инвазивного мониторинга внутрисерепного давления, перфузии ткани головного мозга методом тканевого диализа, нейровизуализации с помощью мобильного (передвижного) 8-срезового КТ-аппарата.

С 2009 г. (приказ № 509 от 13.07.2009) функционирует Федеральный неврологический Центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья, в котором проводится диагностика, лечение и реабилитация больных с экстрапирамидными заболеваниями. Создана организационная модель оказания медицинской помощи больным с экстрапирамидными расстройствами в подведомственных ФМБА России медицинских организациях, начиная от кабинета врача-невролога первичного звена здравоохранения, специализированного клинко-диагностического кабинета до специализированного неврологического центра. Структура Центра представлена клиническим, научно-исследовательским и организационно-методическим отделами, созданными специализированными клинко-диагностическими кабинетами для оказания медицинской помощи больным с экстрапирамидными заболеваниями в 12 различных медицинских организациях, подведомственных ФМБА России (города Железногорск, Саров, Северск, Озерск, Снежинск и др.). Центр функционирует в сотрудничестве с другими структурными подразделениями ФМБЦ им. А.И. Бурназяна: 1) отделением неврологии; 2) отделением нейрохирургии; 3) отделением нейрореанимации; 4) лабораторией клинической нейрофизиологии; 5) отделением лучевой и радиоизотопной диагностики; 6) отделением магнитно-резонансной томографии; 7) клинической лабораторией; 8) Центром биомедицинских технологий ФМБА России; 9) Центром физиотерапии, восстановительной медицины и реабилитации; 10) кафедрой неврологии ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Диагностическая база клиники представлена лабораторией нейрофизиологии, в которой проводятся стандартное («рутинное») исследование ЭЭГ головного мозга, суточный амбулаторный ЭЭГ-мониторинг, видео-ЭЭГ-мониторинг, электронейромиография, интраоперационный нейрофизиологический нейромониторинг, полисомнографическое исследование, исследование зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов, транскраниальная магнитная стимуляция. Отделение лучевой и радиоизотопной диагностики располагает стационарным мультиспиральным 64-срезовым и мобильным мультиспиральным 8-срезовым компьютерным томографом малого диаметра, ОФЭКТ/КТ, отделение магнитно-резонансной томографии — магнитно-резонансными томографами с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Реабилитационная служба клиники представлена как рутинными методиками, так и инновационными технологиями — мультисистемами психологического компьютеризированного тестирования и тренинга, системой видеонализа движений, мультисенсорной виртуальной средой «Нирвана» и другими методами.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России является образовательной базой для более 40 субъектов

РФ по обучению врачей-неврологов в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». Он участвует в реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями и оснащен современным клиничко-диагностическим и реабилитационным оборудованием в соответствии с требованиями порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Начиная с 2008 г., за 5 лет было обучено 869 специалистов сосудистых центров.

Основными научными направлениями деятельности сотрудников кафедры неврологии Института последипломного профессионального образования и клиники являются: сосудистые заболевания головного мозга (эпидемиологические исследования, первичная и вторичная профилактика инсульта, нейропротекция в остром периоде инсульта, подходы к ранней реабилитации больных с инсультом), экстрапирамидные заболевания (эпидемиологические исследования, диагностика и лечение, включая реабилитацию), эпилепсия (диагностика и лечение), деменция (эпидемиологические исследования, диагностика и лечение). В клинике ведется госпитальный регистр больных с инсультом и регистр больных с болезнью Паркинсона. Внедренный регистр больных болезнью Паркинсона в 6 медицинских организациях, подведомственных ФМБА России, с общей численностью прикрепленного населения около 600 тыс., в течение 4 лет показал достоверные основные эпидемиологические показатели (распространенности, заболеваемости и смертности). С 2013 г. в программу регистра было включено еще 6 медицинских организаций с общей численностью прикрепленного населения около 400 тыс. Таким образом, охват исследуемого прикрепленного населения достигает 1 млн. Кроме того, в ближайшее время планируется внедрение регистра больных с деменцией и мониторинговых программ по факторам риска и профилактике инсульта.

На кафедре проводится обучение в интернатуре, клинической ординатуре, аспирантуре, курсы повышения квалификации врачей неврологов на цикле общего совершенствования с получением сертификата и курсы повышения квалификации врачей на циклах тематического совершенствования («Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инсульта», «Экстрапирамидные расстройства», «Клиническая ЭЭГ»).

Сотрудники кафедры проводят выездные циклы. Программа обучения соответствует государственному образовательному стандарту. По окончании курсов выдаются документы государственного образца: по окончании сертификационного цикла – сертификат специалиста, цикла тематического совершенствования – удостоверение.

Цикл тематического совершенствования «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инсульта» для врачей неврологов и врачей сосудистых центров продолжительностью обучения 144 часа включает в себя 46 учебных часов в качестве лекционного материала, 46 учебных часов в качестве практических занятий и 52 учебных часа в виде семинаров по следующим разделам: правовые и диагностические аспекты диагностики и лечения инсульта; этиология и патогенез инсульта; диагностика инсульта; лечение и профилактика инсульта; реабилитационные подходы в остром периоде инсульта.

На цикле использован мультидисциплинарный подход, объединяющий разных специалистов по проблеме инсульта: невролога, анестезиолога-реаниматолога, нейрохирурга, врача ультразвуковой диагностики, врача рентгенолога, врача лечебной физкультуры, врача физиотерапевта. Практические занятия проводятся в отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения, нейрохирургическом отделении, отделении нейрореанимации, отделении лучевой и ультразвуковой диагностики, рентгенохирургическом кабинете (с использованием обучающих симуляторов), отделении физиотерапии и восстановительного лечения.

Цикл тематического совершенствования «Экстрапирамидные расстройства», программа которого утверждена Министерством здравоохранения в 2012 г. для врачей неврологов продолжительностью 72 часа включает 18 учебных часов в качестве лекционного материала, 14 учебных часов в качестве практических занятий и 40 учебных часов в качестве семинаров по следующим разделам: физиология и патофизиология экстрапирамидной системы; классификация экстрапирамидных расстройств; клиника, диагностика и лечение паркинсонизма; клиника, диагностика и лечение гиперкинезов; нейрохирургическое лечение и реабилитация экстрапирамидных заболеваний. Большое внимание уделяется практическим занятиям по клиническим разборам больных с экстрапирамидными расстройствами и по двигательной и когнитивной реабилитации больных, включая технологии виртуальной реальности. Слушатели имеют возможность присутствовать на специализированных амбулаторных приемах сотрудников Центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья.

В цикле тематического совершенствования «Клиническая ЭЭГ» продолжительностью 72 часа рассматриваются нейрофизиологические и инструментальные основы электроэнцефалографии, методология проведения ЭЭГ-исследований, возрастные аспекты, основные типы нарушений ЭЭГ при различных заболеваниях, принципы формирования заключения ЭЭГ и клинической интерпретации полученных данных. Обучение включает как стандартную (рутинную) ЭЭГ, так и высокотехнологичные специализированные методы исследования – суточный амбулаторный мониторинг ЭЭГ, длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, регистрацию дополнительных полиграфических сигналов. Значительная часть курса посвящена роли ЭЭГ в дифференциальной диагностике эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных расстройств. Отдельное внимание уделяется применению ЭЭГ у пациентов в условиях нейрореанимации и ее прогностических возможностей у пациентов с нарушениями сознания различной степени тяжести, судорожного и бессудорожного эпилептического статусов. Также проводится ознакомление с основами интраоперационной ЭЭГ, электрокортикографии. Курсанты имеют доступ к структурированному архиву данных; используя полученные знания, они могут сформировать собственное мнение и затем сравнить его с заключением наших специалистов. Помимо классической формы тематического совершенствования для групп курсантов (лекции, семинары и практические занятия), обучение может проводиться также в индивидуальном порядке (на рабочем месте), с различным акцентом на те или иные разделы курса - в зависимости от уровня подготовки слушателя, определенных задач, которые предстоит ему решать в практической работе.

Сотрудники кафедры активно участвуют в российских и зарубежных конференциях и конгрессах в виде устных и

стендовых докладов. Разрабатывается и издается учебно-методическая и научная литература, в числе которой представлена монография О.В. Кривонос 2013 г. «Эпидемиологический анализ системы оказания неврологической помощи в Российской Федерации: от прошлого к настоящему».

Сотрудники кафедры неврологии осуществляют свою научную и медицинскую деятельность в многопрофильной клинике ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Кадровый состав кафедры: 3 профессора, 2 доцента, 4 ассистента.

Контактный адрес: Кривонос Ольга Владимировна – зав. каф. неврологии Института последипломного профессионального образования. Тел.: +7 (499) 190-96-92, +7 (499) 190-96-96; e-mail: ippofmbc@gmail.com.

Международная ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук

В апреле 2013 г. в городе Судак, АР Крым, Украина, состоялась XV Международная конференция «Основные направления фармакотерапии в неврологии», организованная Национальной академией медицинских наук Украины, Российской академией медицинских наук, Министерством здравоохранения Украины, Международной Ассоциацией организаций в области неврологии и нейронаук, Министерством здравоохранения Автономной Республики Крым и Государственным учреждением «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». С 1998 г. конференция ежегодно традиционно собирает более 1500 участников, среди которых неврологи со всех регионов Украины, гости из Молдовы, России, Беларуси и Таджикистана.

Как отметили участники конференции, все прозвучавшие доклады традиционно отличал высокий академический уровень, о неподдельном интересе аудитории свидетельствовали вопросы и дискуссия, сопровождавшие каждое сообщение.

С 2010 г., по решению Общего собрания Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук, в состав которой входят неврологи из России, Украины, Беларуси, Молдовы и Таджикистана, проводимые в городе Судак ежегодные конференции, стали постоянным местом научно-организационных и научно-образовательных мероприятий МАНН, нацеленных на интеграцию научных достижений в странах постсоветского пространства, планирование совместных научных исследований, реализацию двух- и многосторонних проектов, подготовку высококвалифицированных кадров.

Следуя этой традиции, была проведена научно-образовательная школа МАНН по клинической нейрофизиологии. Программа школы предусматривала и широко осветила такие важные и актуальные проблемы, как: значимость применения транскраниальной магнитной стимуляции в реабилитации больных инсультом; возможности когнитив-

ных вызванных потенциалов при доказательной фармакотерапии когнитивных расстройств; возможности ранней диагностики болезни мотонейрона.

На современном мировом уровне были представлены особенности дифференциальной диагностики острых полинейропатий: синдрома Гийена-Барре, порфириной полинейропатии, острых полинейропатии при васкулитах, отравлениях таллием, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Отдельное заседание было посвящено миастении, с демонстрацией патогенетических механизмов развития заболевания и миастенических кризов, особенностей фармакотерапии.

Делегация Научного центра неврологии РАМН имела возможность оценить гостеприимство Крыма в полной мере, когда двери Национальной картинной галереи имени И.К. Айвазовского в Феодосии открылись для российских неврологов во внеурочное время, и специально приглашенный экскурсовод провела расширенную экскурсию не только по основной экспозиции известного мариниста, но и в доме сестры художника, где собраны картины художника на мифологические и библейские темы.

Как и в предыдущие годы, XV Международная конференция «Основные направления фармакотерапии в неврологии» и школа МАНН по клинической нейрофизиологии стали важным и ярким событием для неврологической общественности Украины, России и всех стран-участниц Международной Ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук.

Ассоциация выражает глубокую благодарность бессменным идеологам и вдохновителям ежегодных неврологических форумов на земле Судака – академику НАМН Украины В.В. Безрукову и члену-корреспонденту НАМН Украины С.М. Кузнецовой и особую признательность за помощь в организации поездки компании Novartis.

Контактный адрес: Байдина Екатерина Вадимовна – генеральный секретарь Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук, канд. мед. наук. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел./факс: +7 (499) 740 80 79; e-mail: nko@neurology.ru

МЕКСИДОЛ®

Возрождает
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной
нейропротекции**

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

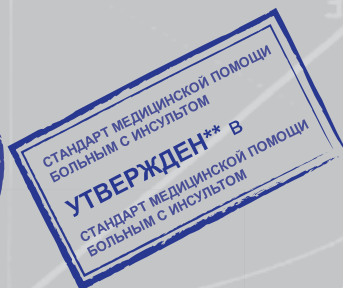
Черепно-мозговая травма и ее последствия

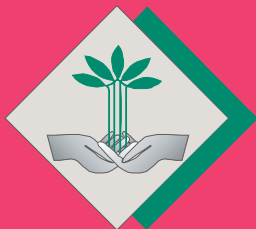
Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года





XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

07–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

Школы для практикующих врачей по специальностям: ■ Кардиология (аритмии) ■ Инфекционные болезни ■ Педиатрия (гастроэнтерология) ■ Гастроэнтерология ■ Провизор ■ Педиатрия (догоспитальная помощь) ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Педиатрия (кардиология) ■ Дерматовенерология ■ Психиатрия ■ Педиатрия (антибактериальная терапия)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 13	27. 12. 13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01. 09. 13	16. 12. 13
Конкурсные работы	01. 09. 13	19. 01. 14
Регистрационные карты	01. 09. 13	01. 04. 14
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 13	07. 03. 14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



АНВИФЕН®

современный ноотроп с
анксиолитическим эффектом*

Действие:

- транквилизирующее
- антиагрегантное
- противосудорожное

Имеет уникальную детскую дозировку 50 мг

Способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства

Уменьшает вазовегетативные симптомы

Повышает физическую и умственную работоспособность.

** без развития седативного и миорелаксирующего эффектов*



ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения 1 мл №10

2 мл №10



ПОДВИЖНОЙ СУСТАВ



- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Выпускается в двух фасовках, что позволяет индивидуально подобрать схему терапии для каждого пациента
- Раствор имеет высокую биодоступность



МЕСИПОЛ

№3 и №5

15 мг
мелоксикам

Преимущественный Ингибитор ЦОГ 2
ПОБЕЖДАЕТ БОЛЬ!

БЫСТРО!
АККУРАТНО!



ЕВРОПЕЙСКИЙ
СТАНДАРТ КАЧЕСТВА
GMP

ДОСТУПЕН БОЛЬШИНСТВУ!



 **polpharma**

ЛП 000555-140711

На правах рекламы

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



XVII Научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ в современном мире

12 марта 2014

Центральный Дом Учёных РАН,
Москва, ул. Пречистенка, 16

Председатель и научный руководитель: Профессор **В.И.Шмырев**, главный невролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

К участию в конференции приглашаются специалисты в области неврологии, нейрохирургии, ревматологии и врачи скорой помощи.

Участие бесплатное.

Подробная информация о конференции: программа, информация по бронированию гостиниц, регистрация участников на официальной странице конференции на сайте www.medQ.ru

Координатор: **МЕДЗНАНИЯ⁺** +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru medicinet@mail.ru

**\\ Вейновские
Чтения**

10-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

7-8

**ФЕВРАЛЯ
2014г.**

Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru

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

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

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2014 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

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

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

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Форма № ПД-4

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

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

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

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

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

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

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

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

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

КОРТЕКСИН®

Работу мозга — в здоровое русло




Показания к применению

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



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

www.geropharm.ru

**ГЕРОФАРМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Не стоит больше ждать!

↓ **61%**

снижение относительного
риска развития обострений
рассеянного склероза
в год по сравнению
с интерфероном
бета-1а в/м¹



ГИЛЕНИЯ. Краткое описание препарата.

Лекарственная форма: Финголимод. Капсулы 0,5 мг.

Показания: Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Дозы и способ применения: Одна капсула 0,5мг внутрь, 1 раз в сутки. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушениями функции почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени.

Противопоказания: Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата.

Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Предосторожности: Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. Данные рекомендации необходимо выполнять как минимум в течение 2 недель после окончания приема препарата. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если QTc \geq 500мс, а также, если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС $<$ 45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендуется к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов со значительным увеличением интервала QT (QTc \geq 470мс (у мужчин) или $>$ 450 мс (у женщин)), а также у пациентов с соответствующими факторами риска удлинения интервала QT (например, с гипокалиемией, гипомagneмией или врожденным удлинением интервала QT). У пациентов с повторными синкопальными состояниями, симптоматической брадикардией препарат необходимо применять с осторожностью, под наблюдением кардиолога. Не рекомендовано применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и необходимо подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходим тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшение частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя 1 месяц регулярного приема препарата. Пациенты, не имеющих в анамнезе данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится

за 1 месяц до начала терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов \geq 65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развившимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается.

Взаимодействие: Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антиаритмическими препаратами Ia класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, изабрадин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дигоксином). С осторожностью использовать с противоопухолевыми, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или микофенолат. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2-х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. **Побочное действие:** Очень часто (\geq 10%): инфекции, вызванные вирусом герпеса, грипповая инфекция, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов, кашель. Часто (1-10%): бронхит, синусит, гастроэнтерит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, грибковая инфекция, брадикардия, головокружение, парестезия, мигрень, астения, экзема, алопеция, кожный зуд, снижение веса, одышка, депрессия, боль в глазах, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. Нечасто ($<$ 1%): пневмония, макулярный отек. **Постмаркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся, наблюдались в течение 6 часов после приема препарата.

Форма выпуска : Капсулы 0,5мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка); по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ/
NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG,
SWITZERLAND.

1. E Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.posters2view.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>