

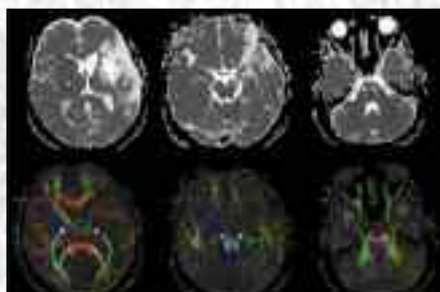
Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ



2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

МРТ-оценка восстановления после ишемического инсульта
Нейropsychологические расстройства на ранней стадии
болезни Паркинсона
Проблемы диагностики головных болей
Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике
шейной спондилогенной миелопатии
Темпоритмовая коррекция ходьбы при болезни Паркинсона
Этические аспекты клинических исследований
при рассеянном склерозе

Экспериментальная неврология

Полиамины и нервная система

Лекция

Антигипертензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта

Технологии

Нейровизуализация при фокальной дистонии

Научный обзор

Миотоническая дистрофия 2-го типа

Клинический разбор

Клинический полиморфизм брахиоцефальной патологии

Кафедра

Кафедра нервных болезней стоматологического факультета
Московского государственного медико-стоматологического
университета

МЕКСИДОЛ®

Возрождает
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

**Эталон антиоксидантной
нейропротекции**

Применение Мексидола®
в неврологии:

Острые нарушения мозгового кровообращения

Энцефалопатии различного генеза

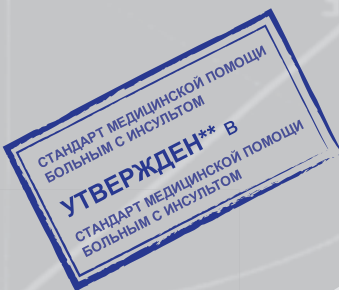
Черепно-мозговая травма и ее последствия

Легкие когнитивные расстройства
атеросклеротического генеза

Синдром вегетативной дистонии

Тревожные расстройства при невротических и
неврозоподобных состояниях

В клинической практике с 1996 года



**Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН**

Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Е.В. Гнедовская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

Т.С. Гулевская

И.А. Завалишин

А.С. Кадыков

Л.А. Калашникова

В.Н. Корниенко

В.Г. Скребицкий

М.М. Танамян

Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская

А.А. Болдырев

А.И. Григорьев

М.Ф. Исмагилов

Е.И. Гусев

Л.Б. Лихтерман

С.А. Лимборская

К.В. Лядов

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

А.И. Федин

И.Д. Столяров

Л.А. Черникова

Л.Г. Хаспеков

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 6. № 2 2012

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Президент В.Б. Тараторкин. Генеральный директор В.А. Опыхтин,

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, 119435 Москва, Б. Пироговская, д. 2/6. Телефон-факс: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.soveropress.ru, www.neurology.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.soveropress.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 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29662.

На 1-й с. обложки: фрагмент рисунка 1 из статьи Л.А. Добрыниной, Р.Н. Коновалова, Е.И. Кремневой и А.С. Кадыкова (с. 6).

В номере:

Оригинальные статьи

4

Клиническая неврология

МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами

Л.А. Добрынина, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева, А.С. Кадыков – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона 11

И.А. Веревитина, С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Журавлева, Р.К. Шихкеримов – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; Окружное неврологическое отделение городской поликлиники № 26 УЗ ЮАО; Главное медицинское управление при Управлении делами Президента РФ (Москва)

Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения 16

В.В. Осипова, Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева, С.А. Тарасова, А.В. Амелин, И.В. Куцемелов, И.В. Молдовану, С.С. Одобеску, Г.И. Наумова – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Центр лечения боли Областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара); Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону); Институт неврологии и нейрохирургии (Кишинев, Республика Молдова); Областной диагностический центр (Витебск, Республика Беларусь)

Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике шейной спондилогенной миелопатии 23

М.А. Хить, С.С. Никитин, А.О. Гуца – ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН; ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Модифицирующий эффект метода темпоритмовой коррекции ходьбы при болезни Паркинсона 27

Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова – Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Современные этические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом	32
--	----

Е.В. Ивашкова, А.М. Петров, М.В. Вотинцева, Г.Г. Шкильнюк, И.Д. Столяров – ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург)

Экспериментальная неврология	38
-------------------------------------	----

Полиамины: их роль в норме и при патологии центральной нервной системы

Т.Т. Березов, М.Г. Маклецова, Т.Н. Федорова – Медицинский факультет Российского университета дружбы народов; ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Лекция	43
---------------	----

Антигипертензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта

Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Технологии	48
-------------------	----

Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии

С.Л. Тиммербаева – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Научный обзор	55
----------------------	----

Миотоническая дистрофия 2-го типа

Г.Е. Руденская, А.В. Поляков – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Клинический разбор	61
---------------------------	----

Клинический полиморфизм цереброваскулярных заболеваний при патологии брахиоцефальных артерий

М.М. Танащян, О.В. Лагода, А.В. Червяков – ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Кафедра	69
----------------	----

Кафедра нервных болезней стоматологического факультета
Московского государственного медико-стоматологического университета

З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева

МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами

Л.А. Добрынина, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева, А.С. Кадыков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

С целью анализа возможностей различных МРТ-методик в количественной оценке поражения вещества мозга после ишемического инсульта обследованы 19 больных (средний возраст $38,9 \pm 6,2$ лет) с гемипарезом различной выраженности вследствие супратенториального инфаркта, перенесенного за 6–12 мес до исследования. Выявлена взаимосвязь таких показателей, как фракционная анизотропия (ФА), измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), объем инфаркта мозга и степень двигательного дефицита. Полученные закономерности при измерении ФА и ИКД в областях проекции кортикоспинального тракта (КСТ) позволяют считать их показателями степени постишемического поражения КСТ, предопределяющими двигательный дефицит. Установлено, что ФА является наиболее надежным показателем структурной целостности КСТ. Определены пороговые значения ФА (индекс, %) для неблагоприятного исхода двигательного восстановления: заднее бедро внутренней капсулы – 50%, ножка мозга – 42%, варолиев мост – 65%. Высокая чувствительность и специфичность полученных данных позволяет использовать их для выделения групп больных, чье дальнейшее двигательное улучшение резко ограничено.

Ключевые слова: ишемический инсульт, двигательное восстановление, фракционная анизотропия, измеряемый коэффициент диффузии, объем инфаркта

Инсульт является ведущей причиной длительной инвалидизации: более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, сохраняется двигательный дефект, требующий проведения реабилитационных мероприятий [8]. К настоящему времени отсутствуют общепризнанные стандарты прогнозирования объема и темпов восстановления двигательных функций, определения реабилитационных возможностей пациента на разных этапах постинсультного периода. Исследованиями последних десятилетий установлено, что восстановление нарушенных двигательных функций у человека происходит вследствие реорганизации мозговых нейрональных сетей в структурно и функционально неповрежденных областях головного мозга [9, 23–25]. Одним из условий успешности реабилитационных мероприятий, оптимизирующих процессы реорганизации и спонтанного ремоделирования нейрональных связей, служит способность нисходящих путей реализовывать новую двигательную программу. Основным путем, обеспечивающим движения, является кортикоспинальный тракт [19]. Знание его анатомической проекции позволяет с помощью стандартных режимов МРТ оценивать ишемическое поражение КСТ и вероятность развития двигательных расстройств [20, 21, 27].

Для оценки двигательного восстановления используются возможности различных МРТ-методик, количественно характеризующих постишемическое поражение вещества мозга.

МРТ-волюмометрия. Исследованиями последних лет показана прямая зависимость тяжести состояния пациента (шкала Национальных институтов здоровья США – NIHSS) и объема инфаркта мозга [5, 15]. В то же время М.Е. Rossi и соавт. при уточнении зависимости двигатель-

ного дефицита от объема инфаркта получены разнонаправленные результаты для разных шкал [17].

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). ДВ-МРТ позволяет оценивать процессы деструкции как непосредственно в зоне инфаркта, так в удаленных участках белого вещества (валлеровская дегенерация). Ранее были показаны преимущества ДВ-МРТ в визуализации ишемии внутри КСТ по сравнению с другими методами нейровизуализации [20, 21, 27]. Применение двухфазных градиентных импульсов и соответствующих импульсных последовательностей позволяет получать диффузионно-взвешенные изображения, на которых зоны с быстрой диффузией протонов отличаются от зон с медленной диффузией [18]. Количественная оценка величины диффузии проводится с помощью измеряемого коэффициента диффузии [4]. На основании полученных данных выстраиваются ИКД-карты, интенсивность сигнала на которых имеет прямую зависимость от уровня ИКД [4]. Подострая и хроническая стадии инсульта характеризуются повышением ИКД, что обусловлено снижением ограничений для диффузии воды вследствие нарушения целостности мембран клеток, проводящих путей в зоне ишемии или на отдалении [22]. Проведенное М. Nelles и соавт. исследование не выявило зависимости восстановления движений и уровня ИКД в области инфаркта при поражении передней хороидалной артерии в подострой и ранней хронической стадии ишемического инсульта (ИИ) [16].

Диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ). ДТ-МРТ является модификацией ДВ-МРТ и позволяет определять не только величину, но и направленность (анизотропию) диффузии

молекул воды. Диффузия воды происходит вдоль сохраненного нервного волокна вследствие наличия у него изолирующей миелиновой оболочки, обозначая тем самым его направление и размеры. До настоящего времени ДТ-МРТ является единственным неинвазивным методом изучения *in vivo* микроструктуры проводящих путей мозга [6, 7, 20, 21, 27]. С помощью ДТ-МРТ можно оценить повреждение нервных волокон, прилежащих к зоне ишемии или расположенных вдали от нее [12, 14]. На основании измерения величины и направления движения воды в каждом объемном элементе изображения (вокселе) строятся карты диффузионного тензора [6, 7, 20, 21, 27], которые позволяют проводить трехмерную реконструкцию проводящих путей мозга (ДТ-трактография) [12, 14] и количественно оценивать сохранность КСТ путем подсчета фракционной анизотропии внутри интересующей области [7, 20, 21, 26]. ФА определяется тремя собственными значениями диффузионного тензора [7]. Низкие показатели ФА характерны для волокон, идущих в разных направлениях (перекрещивающиеся волокна) и в пораженных областях (локальное повреждение тканей и/или валлеровское перерождение) [14, 26]. При исследовании ДТ-МРТ больных с двигательными нарушениями в разных стадиях ИИ сообщалось о ранней [20], прогрессирующей [21] и хронической потере ФА [26]. Исследования небольших однородных групп пациентов с субкортикальными инфарктами показали выраженную асимметрию показателей ФА по сравнению со здоровым полушарием у больных с плохим восстановлением двигательных функций [11, 16, 20].

Морфометрия ножки мозга. Под морфометрией ножки мозга обычно понимается измерение площади ее попереч-

ного сечения или линейного размера в области основания. Вторичное аксональное повреждение, развивающееся в течение 2–12 мес после инсульта, приводит к видимому изменению сигнала на стороне поражения и далее – к атрофии ножки мозга. Данные изменения являются свидетельством вовлечения в процесс КСТ [10, 13].

Представленные возможности различных МРТ-методик по количественной характеристике объема и степени постишемической деструкции тканей мозга были использованы нами для характеристики двигательных нарушений у больных с хроническими супратенториальными инфарктами.

Пациенты и методы

Пациенты. В исследование были включены 19 пациентов, отобранных случайным образом (11 мужчин, 8 женщин, средний возраст $38,9 \pm 6,2$ лет), с гемипарезом различной степени выраженности, перенесших единственный ИИ супратенториальной локализации за 6–12 мес ($9,2 \pm 4,2$ мес) до обследования. Все больные проходили повторные курсы реабилитации, включающие лечебную физкультуру, массаж, физиотерапевтические процедуры, а при наличии выраженного грубого пареза и плегии – курсы роботизированной терапии. Общая характеристика больных и результатов МРТ-исследования представлена в табл. 1. Двигательная функция оценивалась по шкале НИИ неврологии РАМН для спастического пареза (1996) – от 0 (отсутствие двигательных нарушений) до 5 баллов (плегии) [3].

таблица 1: Общая характеристика клинических и МРТ-данных.

Больной	Возраст (лет)	Пол	Время после ИИ (мес)	Степень пареза (баллы)	Исход восстановления (группы)	Объем инфаркта (мм ³)	Площадь сечения ножки мозга (индекс, %)	ФА (индекс, %)			ИКД (индекс, %)		
								внутр. капсула	ножка мозга	мост	внутр. капсула	ножка мозга	мост
1	42	м	10	5	I	110,5	86	44	28	58	129	140	127
2	37	ж	8,5	5	I	21,6	74	38	78	50	129	127	133
3	44	м	8	5	I	31,8	94	31	30	46	121	137	131
4	47	м	12	5	I	244,9	81	9	36	36	358	141	136
5	40	м	10	5	I	147,24	84	15	37	59	384	137	120
6	40	м	6	5	I	111,7	84	21	30	33	226	132	123
7	33	м	8,5	4	I	160,11	75	16	25	45	70	132	147
8	22	ж	12	4	I	21,4	74	65	41	63	130	162	107
9	40	м	6	4	I	170,7	93	56	39	46	105	108	126
10	37	ж	8	4	I	138,85	100	46	41	50	115	110	119
11	45	ж	6	3	II	137,52	98	68	69	54	106	104	106
12	45	м	6	3	II	28,06	99	58	88	67	121	115	123
13	40	ж	10,5	3	II	107,66	87	64	68	73	125	105	113
14	44	м	8	3	II	80,3	78	55	55	65	133	134	130
15	39	ж	6	3	II	3,76	90	62	69	63	112	99	102
16	37	ж	10,5	2	III	72,54	74	70	67	68	117	114	117
17	30	м	8	2	III	37,1	101	77	69	70	111	108	117
18	45	м	12	1	III	1,7	100	83	97	83	110	107	104
19	32	ж	6	1	III	1,21	103	98	96	101	108	108	106

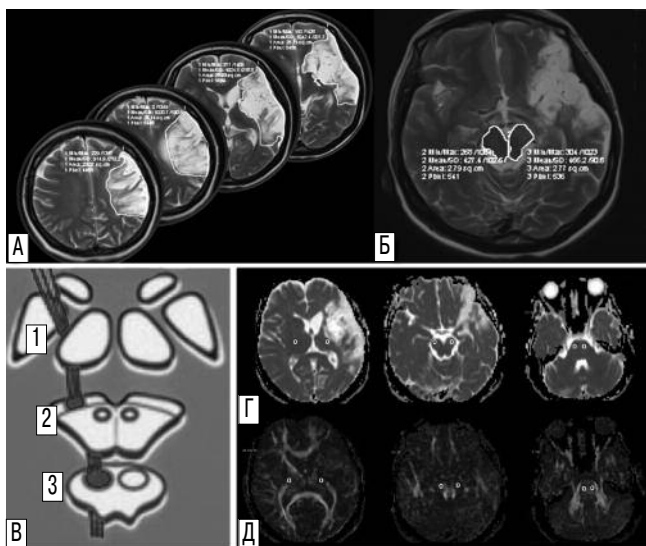


рис. 1: Алгоритм исследования данных МРТ больного № 10 (см. табл. 1).

А – выделение области инфаркта на последовательных Т2-срезах для дальнейшей волюмометрии; Б – выделение границ поперечного среза ножек мозга на Т2-срезах для последующей морфометрии; В – схема анатомической проекции областей исследования КСТ (первая зона интереса – передние две трети заднего бедра внутренней капсулы, вторая – основание ножки мозга, третья – верхний уровень основания варолиева моста); Г – выделение областей исследования КСТ на аксиальных картах ИКД; Д – выделение областей исследования КСТ на аксиальных картах ФА (цветную версию Г и Д см. на обложке).

Получение изображений МРТ. Все результаты МРТ были получены одномоментно на МР-сканере Siemens Magnetom Avanto 1,5 T. Стандартный протокол обследования включал: 1) T1-взвешенные изображения (время повторения (TR)=1940 мс, время эхо (TE)=3,1 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, размер вокселя – 1,0x1,0x1,0 мм); 2) T2-взвешенные изображения (TR=4000 мс, TE=106 мс, FOVread=230 мм, размер вокселя – 5,0x5,0x5,0 мм); 3) диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции (значения b₀, b500 и b1000 с/мм², девятнадцать 5-миллиметровых срезов; матрица 230x230) с дополнительным расчетом карт ИКД; 4) диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) (режим одиночной спин-эхо-эхо-планарной пульсовой последовательности TR=3400 мс, TE=102 мс, в 20 равномерно распределенных направлениях пробного движения b=1000 с/мм², FOV=230 мм, размер вокселя – 5,0x5,0x5,0 мм).

Анализ изображений МРТ. При волюмометрии инфаркта нейрорадиолог, используя Т2-взвешенные изображения, последовательно на всех срезах очерчивал область аномального сигнала и, используя программное обеспечение рабочей станции Leonardo Siemens, рассчитывал общий объем инфаркта (рис. 1А). Морфометрия ножек мозга заключалась в измерении площади поперечного сечения левой и правой ножек мозга. У каждого пациента выбирался аксиальный срез Т2-взвешенного изображения, на котором латеральная борозда наиболее заметно разделяла покрытие от ножки мозга. Границей правой и левой ножек мозга являлся перпендикуляр, который проводился к длинной оси ножки. Нейрорадиолог вручную очерчивал границы ножек мозга и, используя программное обеспечение рабочей станции Leonardo Siemens, измерял пло-

щадь поперечного сечения левой и правой ножек мозга (рис. 1Б). В дальнейшем рассчитывалось нормализованное отношение (индекс) площади поперечного сечения ножки мозга = площадь сечения ножки на стороне поражения/площадь сечения ножки на здоровой стороне. Полученные значения умножались на 100% и использовались при последующем анализе. Большее процентное значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

Используя карты ИКД ДВИ-МРТ, у каждого больного вручную было выделено три области интереса, соответствующих компактному расположению КСТ, в обоих полушариях головного мозга в соответствии с атласом МРТ белого вещества: 1) передние две трети заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) верхний уровень основания моста (рис. 1В–Г). У больных с полной деструкцией области интереса на пораженной стороне объем исследования определялся как зеркальное отражение такового на непораженной стороне. В выделенных областях исследования были определены значения ИКД (рабочая станция Leonardo Siemens, приложение Neuro3D). Для всех трех зон интереса было рассчитано нормализованное отношение (индекс) ИКД, как производное деления ИКД на стороне поражения на ИКД здоровой стороны. Полученные значения умножались на 100% и использовались при последующем анализе. Большее процентное значение отражало меньшую деструкцию вследствие ишемии или валлеровской дегенерации и предположительно лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

Используя программное обеспечение приложения Neuro3D рабочей станции Leonardo Siemens, были посчитаны диффузионные тензоры в каждом вокселе. На основании собственных значений диффузионных тензоров построены ФА-карты и аксиальные карты цветного кодирования направленности волокон. У каждого больного вручную было выделено три области интереса в обоих полушариях, как и при исследовании ИКД (рис. 1Д). Для всех трех зон интереса было рассчитано нормализованное отношение (индекс) ФА, как производное деления ФА на стороне поражения на ФА здоровой стороны. Полученные значения умножались на 100% и использовались при последующем анализе. Большее процентное значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

Статистический анализ. Результаты были представлены в виде медиана [квартиль], нормализованное отношение (индекс), % = абсолютное значение исследуемого показателя на стороне поражения/абсолютное значение исследуемого показателя на здоровой стороне, умноженное на 100%. Для статистической обработки применялась программа SPSS 16.0 для Windows. Коэффициент корреляции Spearman был применен для оценки взаимоотношений между показателями МРТ и степенью пареза, а также МРТ-показателей между собой. Критерий Kruskal-Wallis использовался для сопоставительного анализа между группами больных с различными исходами восстановления для всех исследуемых МРТ-показателей. При выявлении статистических различий в отношении выделенного МРТ-показателя проводилось повторное сопоставление между группами больных с различными исходами восстановления с использованием U-теста Mann-Witney. ROC-анализ проводился для определения поро-

вых значений, выявленных при сопоставительном анализе МРТ-показателей, значимых для исхода восстановления (определение чувствительности, специфичности и площади под кривой).

Результаты

Распределение обследованных по выраженности двигательных нарушений представлено в табл. 1. В зависимости от исхода восстановления двигательных функций пациенты были разделены на три группы: I – неблагоприятное восстановление (5 и 4 балла, $n=10$), II – умеренное восстановление (3 балла, $n=5$), III – благоприятное восстановление (2 и 1 балл, $n=4$).

Полученные при волюмометрии инфаркта значения также представлены в табл. 1. При уточнении взаимосвязи объема инфаркта мозга со степенью пареза выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость ($R=0,5$; $p<0,03$; табл. 2). Проведенный сопоставительный анализ между группами больных с различными исходами двигательного восстановления достоверных различий не показал ($p=0,06$).

При морфометрии ножек мозга (табл. 1) не было выявлено значимых различий при оценке взаимосвязи площади поперечного сечения этих структур со степенью пареза в баллах (табл. 2), а также различий при сопоставительном анализе между группами пациентов с различными исходами двигательного восстановления ($p=0,06$).

Полученные значения ИКД для трех областей интереса можно видеть в табл. 1. При уточнении взаимосвязи ИКД (индекс, %) со степенью пареза в баллах выявлена достоверная умеренная положительная корреляционная зависимость для всех трех областей интереса: внутренняя капсула ($R=0,58$; $p<0,01$), ножка мозга ($R=0,68$; $p<0,001$), варолиев мост ($R=0,67$; $p<0,002$) (табл. 2). Сопоставление значений ИКД (индекс, %) между группами пациентов с различными исходами восстановления показало достоверные различия между группами I–II и I–III в ножке мозга и между группами I–III в варолиевом мосту (рис. 2).

таблица 2: Взаимосвязь степени пареза и показателей МРТ (корреляционный анализ Spearman).

		Парез (баллы)	
		R	p
Объем инфаркта (мм^3)		0,5	0,03
Площадь сечения ножки мозга (индекс, %)		–0,41	0,06
ИКД (индекс, %)	внутренняя капсула	0,58	0,01
	ножка мозга	0,68	0,001
	варолиев мост	0,67	0,002
ФА (индекс, %)	внутренняя капсула	–0,89	<0,0001
	ножка мозга	–0,73	<0,0001
	варолиев мост	–0,82	<0,0001

Полученные значения ФА для трех областей интереса представлены в табл. 1. При уточнении взаимосвязи ФА (индекс, %) со степенью пареза в баллах выявлена достоверная высокая отрицательная корреляционная зависимость для всех трех областей интереса: внутренняя капсула ($R=-0,89$; $p<0,0001$), ножка мозга ($R=-0,73$; $p<0,0001$), варолиев мост ($R=-0,82$; $p<0,0001$) (табл. 2). Сопоставление значений ФА (индекс, %) между группами пациентов с различными исходами восстановления показало достоверные различия между всеми группами в трех исследуемых областях, кроме сопоставления показателей групп II и III в ножке мозга (рис. 3).

В соответствии с проведенным корреляционным анализом Spearman установлена устойчивая умеренная отрицательная связь ФА (индекс, %) с ИКД (индекс, %) и объемом инфаркта (мм^3) (табл. 3).

Проведенный ROC-анализ показал высокую диагностическую точность пороговых значений ФА (индекс, %) для прогнозирования неблагоприятного исхода восстановления: во внутренней капсуле пороговое значение ФА соста-

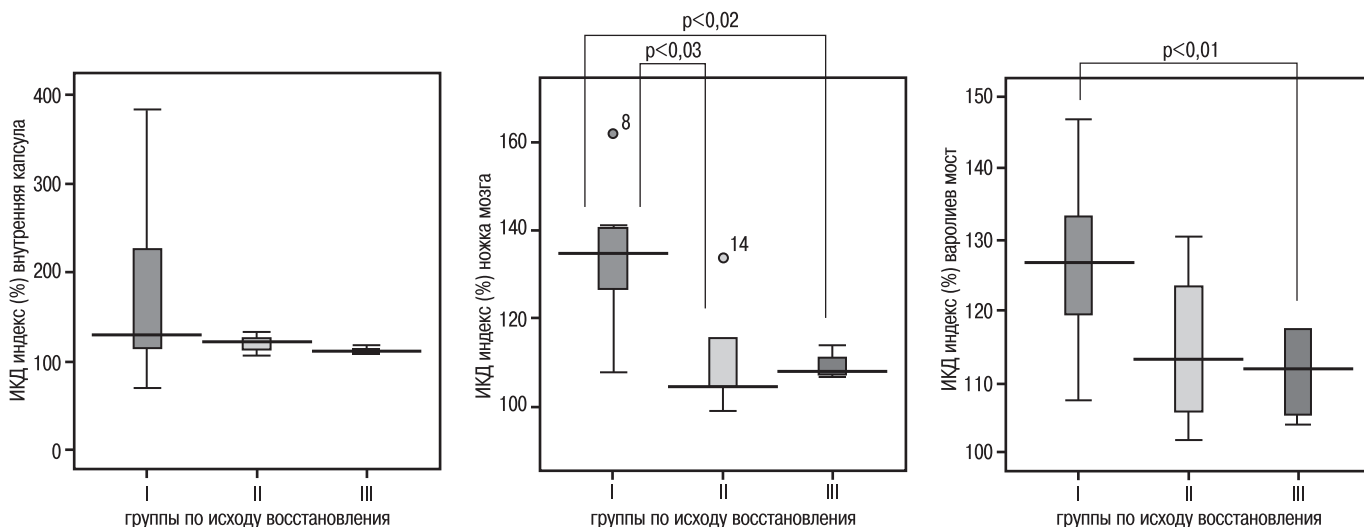


рис. 2: Сопоставление медианных значений ИКД (индекс, %) во внутренней капсуле, ножке мозга и варолиевом мосту между группами пациентов с различными исходами восстановления (Mann-Witney U тест; $p<0,05$ обозначены на схеме).

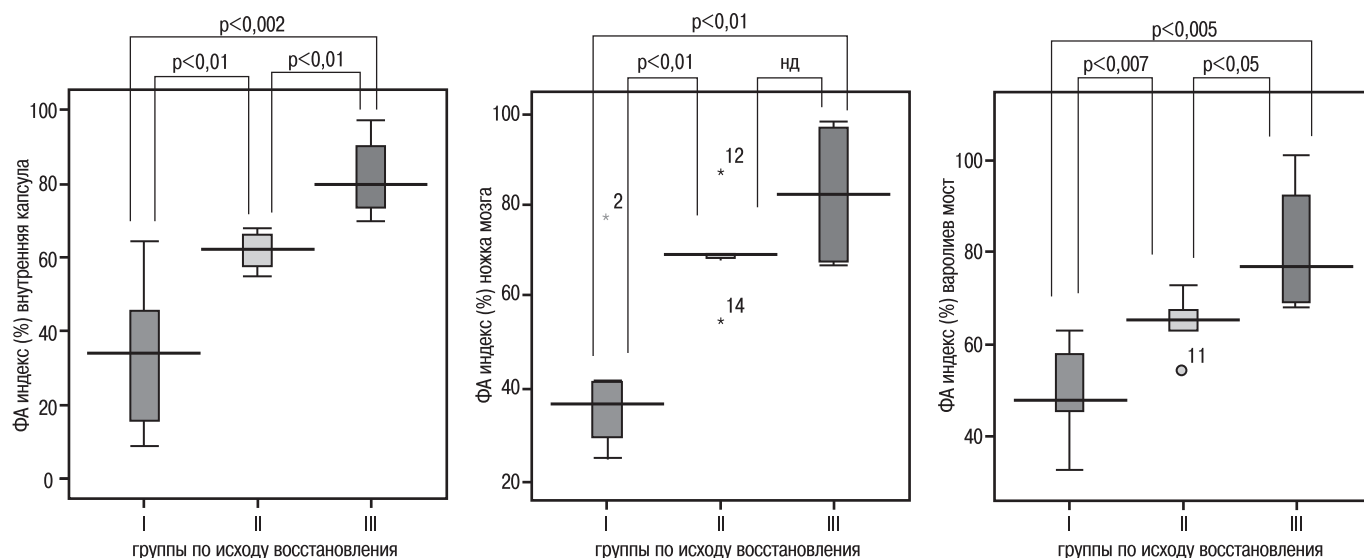


рис. 3: Сопоставление медианных значений ФА (индекс, %) во внутренней капсуле, ножке мозга и варолиевом мосту между группами пациентов с различными исходами восстановления (Mann-Whitney U тест; $p < 0,05$ обозначены на схеме).

таблица 3: Взаимосвязь показателей ФА (индекс, %) с другими показателями МРТ (корреляционный анализ Spearman).

		ИКД (индекс, %)		Объем инфаркта (мм ³)		Площадь сечения ножки мозга (индекс, %)	
		R	p	R	p	R	p
ФА (индекс, %)	внутренняя капсула	-0,52	0,02	-0,63	0,004	0,46	0,05
	ножка мозга	-0,64	0,003	-0,71	0,001	0,41	0,084
	варолиев мост	-0,64	0,003	-0,68	0,001	0,34	0,16

таблица 4: Пороговые значения ФА (индекс, %) при неблагоприятном исходе восстановления движений (ROC-анализ).

	Пороговое значение ФА (индекс, %)	Чувстви- тельность (%)	Специфич- ность (%)	Площадь под кривой	p
Внутренняя капсула	50	90	80	0,85	0,008
Ножка мозга	42	100	90	0,93	0,001
Варолиев мост	63	80	100	0,92	0,001

вило 50% (чувствительность – 90%, специфичность – 80%, площадь под кривой – 0,85, $p=0,008$), в ножке мозга – 42% (чувствительность – 100%, специфичность – 90%, площадь под кривой – 0,93, $p=0,001$), в варолиевом мосту – 63% (чувствительность – 80%, специфичность – 100%, площадь под кривой – 0,92, $p=0,001$) (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы использовали количественные МРТ-показатели, характеризующие постишемические процессы в веществе мозга, для оценки степени двигательных расстройств. Выбор сроков исследования (6–12 мес после перенесенного ИИ) определялся завершенностью процессов деструкции, приводящих к аксональной дегене-

рации и глиозу непосредственно в области инфаркта и валлеровскому перерождению удаленных участков белого вещества, что обеспечивает стабильность показателей МРТ.

Согласно полученным результатам, ФА имеет высокую отрицательную, а ИКД и объем инфаркта мозга – умеренную положительную корреляционную связь со степенью двигательного дефицита. Поскольку и ФА, и ИКД рассчитывались для областей, соответствующих расположению КСТ, они оба могут рассматриваться как показатели степени постишемического поражения КСТ, предопределяющие двигательный дефицит. Подтверждением этого является выявленная достоверная устойчивая взаимосвязь данных показателей между собой. Как уже отмечалось, исследования небольших однородных групп пациентов с субкортикальными инфарктами, проведенные другими авторами, показали выраженную асимметрию ФА по сравнению со здоровым полушарием у больных с плохим восстановлением функции [11, 16, 20], что в целом согласуется с полученными нами результатами.

Установленная корреляционная зависимость объема инфаркта со степенью двигательного дефицита, ФА и ИКД может быть объяснена тем, что с увеличением размера инфаркта возрастает вероятность вовлечения большего количества нервных волокон, идущих как от первичной моторной, так и премоторной и дополнительной моторной коры. Сопоставление объема ИИ и тяжести состояния больных (по данным различных шкал), проведенное другими исследователями, также показало прямую взаимосвязь между ними [5, 15]. Однако М.Е. Rossi и соавт. [17] при проведении аналогичного исследования с одновременным использованием разных шкал оценки двигательного дефицита получили противоречивые результаты, причем взаимосвязь ФА и объема инфаркта установлена только при измерении ФА в пределах очага. Проведенное нами исследование не позволило установить верхний предел объема инфаркта, превышение которого предопределяет поражение КСТ и сопровождается двигательным дефицитом. С одной стороны, это может быть объяснено недостаточностью выборки, с другой – тем, что степень поражения

КСТ определяется не только объемом, но и локализацией поражения. Так в группе I (неблагоприятный исход восстановления) наряду с большими размерами инфарктов (от 139 до 245 мм³) отмечались инфаркты относительно небольших размеров (21 и 32 мм³). На неполное соответствие между размерами инфаркта и степенью двигательного дефицита указывают и исследования А.С. Кадыкова [1] и Л.Г. Столяровой и соавт. [2].

Несколько неожиданным оказалось отсутствие корреляции двигательного дефицита с данными морфометрии ножки мозга, т.к. последняя считается показателем структурной целостности КСТ в хронической стадии ИИ [10, 13]. Возможным объяснением может быть развитие атрофии ножки мозга вследствие дегенерации других проводящих путей, вероятность вовлечения которых возрастает с увеличением размера инфаркта.

Мы сопоставили МРТ-показатели больных разных групп для уточнения надежных маркеров исхода восстановления двигательной функции. Достоверные различия при сопоставлении значений между всеми исследуемыми группами получены только для ФА (исключение составило сопоставление показателей групп II и III в ножке мозга). При этом анализ значений ФА во внутренней капсуле показал как более высокие и устойчивые показатели достоверности, так и отсутствие значений, выходящих за интерквартильный интервал, в отличие от областей исследования ножки мозга и варолиева моста. Вероятно, это связано с тем, что заднее бедро внутренней капсулы является единственной выбранной областью исследования, расположенной непосредственно в постинфарктной или перинфарктной зоне.

Другим объяснением является компактное расположение волокон КСТ во внутренней капсуле, тогда как при выделении области исследования в ножке мозга и мосту возрастает вероятность погрешности вследствие включения в

зону исследования кортикофугальных волокон (например, волокон фронтопонтинного пути) и собственных ядер моста. В то же время сопоставление значений ИКД между группами пациентов с различными исходами восстановления показало различия только между группами I–II и I–III в ножке мозга и между группами I–III в варолиевом мосту. Таким образом, использование ФА по сравнению с ИКД имеет очевидные преимущества при оценке степени повреждения КСТ и двигательных нарушений.

Показателем надежности ФА в оценке исхода двигательного восстановления является и полученная при проведении ROC-анализа возможность определения пороговых значений для неблагоприятного исхода восстановления при измерении во всех трех областях исследования КСТ. Полученные пороговые значения ФА (внутренняя капсула – 50%, ножка мозга – 42%, варолиев мост – 63%) характеризуются высокой чувствительностью, специфичностью и достоверностью. Данные показатели могут быть использованы для выделения группы больных с неблагоприятным восстановлением, чье дальнейшее двигательное улучшение резко ограничено и проводимая реабилитация с целью увеличения объема движений малоперспективна.

Задачей будущих исследований является определение сроков, в которые показатель ФА может начать использоваться для прогноза восстановления нарушенных после инсульта двигательных функций. Актуальным также представляется изучение количественной зависимости формирования паттерна реорганизации коры от степени потери КСТ. Уточнение этих закономерностей позволит выявить группу пациентов со скрытым функциональным резервом восстановления, являющихся кандидатами для ремоделирования нейрональных сетей методами контролируемого локального воздействия на пластическую адаптацию коры (различные методики транскраниальной магнитной стимуляции).

Список литературы

1. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003.
2. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Вавилов С.Б. Особенности восстановления нарушенных двигательных функций у больных с ишемическим инсультом в зависимости от локализации и размеров очага поражения. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1985; 8: 1134–1138.
3. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Ткачева Г.Р. Система оценок состояния двигательных функций у больных с постинсультными парезами. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1982; 9: 15–18.
4. Суслина З.А., Пирадов М.А., Кротенкова М.В. и др. Диффузионно- и перфузионно- взвешенная магнитно-резонансная томография при ишемическом инсульте. Медицинская визуализация 2005; 5: 90–98.
5. Baird A.E., Lövblad K.O., Dashe J.F. et al. Clinical correlations of diffusion and perfusion lesion volumes in acute ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 441–448.
6. Basser P.J., Mattiello J., Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys. 1994; 66: 259–267.
7. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J. Magn. Reson. 1996; 111: 209–219.
8. Duncan P.W., Goldstein L.B., Matchar D. et al. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements. Stroke 1992; 23: 1084–1089.
9. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. Brain 2006; 129: 791–808.
10. Inoue Y., Matsumura Y., Fukuda T. et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. Am. J. Neuroradiol. 1990; 11: 897–902.
11. Jang S.H., Cho S.H., Kim Y.H. et al. Diffusion anisotropy in the early stages of stroke can predict motor outcome. Restor. Neurol. Neurosci. 2005; 23: 11–17.
12. Konishi J., Yamada K., Kizu O. et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. Neurology 2005; 64: 108–113.
13. Kuhn M.J., Mikulis D.J., Ayoub D.M. et al. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. Radiology 1989; 172: 179–182.
14. Kunimatsu A., Aoki S., Masutani Y. et al. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischemic stroke involving the corticospinal tract. Neuroradiology 2003; 45: 532–525.

15. Lövblad K.O., Baird A.E., Schlaug G. *et al.* Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 164–170.
16. Nelles M., Gieseke J., Flacke S. *et al.* Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 488–493.
17. Rossi M.E., Jason E., Marchesotti S. *et al.* Diffusion tensor imaging correlates with lesion volume in cerebral hemisphere infarctions. *BMC Medical Imaging* 2010; 10: 21–33.
18. Schaefer P.W., Grant P.E., Gonzalez R.G. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331–345.
19. Strick P.L. Anatomical organization of multiple motor areas in the frontal lobe: implications for recovery of function. *Adv. Neurol.* 1988; 47: 293–312.
20. Thomalla G., Glauche V., Koch M.A. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 2004; 22: 1767–1774.
21. Thomalla G., Glauche V., Weiller C., Rother J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 266–268.
22. Warach S., Dashe J.F., Edelman R.R. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996; 16: 53–59.
23. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura Medicophys* 2007; 43: 285–294.
24. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–1448.
25. Weiller C., Ramsay S.C., Wise R.J. *et al.* Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 181–189.
26. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. *et al.* Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 269–272.
27. Yamada K, Ito H., Nakamura H. *et al.* Stroke patients' evolving symptoms assessed by tractography. *J. Magn. Reson. Imaging* 2004; 20: 923–929.

MRI in the assessment of motor function restoration in patients with chronic supratentorial infarction

L.A. Dobrynina, R.N. Kononov, E.I. Kremneva, A.S. Kadykov

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

Key words: ischemic stroke, motor recovery, fractional anisotropy, apparent diffusion coefficient, infarction volume

To analyze potential of different MRI methods in the quantitative assessment of brain lesions after ischemic stroke, 19 patients (mean age 38.9 ± 6.2 years) with hemiparesis of various severity resulted from supratentorial ischemic stroke (6–12 months prior the examination) were studied. A relationship was established between such parameters as fractional anisotropy (FA), apparent diffusion coefficient (ADC), size of the brain lesion, and severity of motor deficit. The FA and ADC values obtained in the corticospinal tract (CST) projection allow them to be considered as

indicators of the degree of the CST post-ischemic damage predicting motor deficit. FA was found to be the most reproducible indicator of the CST structural integrity. FA threshold values (index, %) for unfavorable outcome of the motor function restoration were determined as follows: 50% for posterior limb of internal capsule, 42% for cerebral peduncle, and 65% for pons varolii. High sensitivity and specificity of the obtained parameters provides ground for their use in identifying patients with poor prognosis for the motor function restoration.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: dobrla@mail.ru

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

Кремнева Е.И. – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кадыков А.С. – зав. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.

Нейропсихологические расстройства на ранней стадии болезни Паркинсона

И.А. Вереютина, С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Журавлева, Р.К. Шихкеримов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Окружное неврологическое отделение городской поликлиники № 26 УЗ ЮАО;

Главное медицинское управление при Управлении делами Президента РФ (Москва)

Проведена сравнительная оценка особенностей аффективных и когнитивных нарушений на ранней стадии болезни Паркинсона (БП) при различных клинических формах заболевания. У большинства пациентов выявлялись когнитивные нарушения преимущественно регуляторного и нейродинамического характера, не достигавшие уровня деменции. Обнаруженные когнитивные нарушения преобладали у больных с акинетико-ригидной формой заболевания, тогда как дрожательная форма БП оказалась более благоприятной по своему влиянию на интеллектуальную сферу. Показана высокая распространенность депрессии на ранней стадии БП: депрессивная симптоматика различной степени выраженности определялась у 84% обследованных больных. Аналогично когнитивному снижению депрессивные и тревожные нарушения в дебюте БП достоверно чаще выявлялись у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания по сравнению с дрожательным фенотипом. Полученные данные подтверждают точку зрения об аффективных расстройствах как весьма характерных ранних (в т.ч. премоторных) проявлениях БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранняя стадия, нейропсихологические расстройства, когнитивное снижение, депрессия

Болезнь Паркинсона является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, обусловленным поражением стволово-экстрапирамидных структур головного мозга и нарушением медиаторного, преимущественно дофаминового, обмена. Это заболевание относится к числу наиболее распространенных в неврологии и встречается в среднем с частотой 100–150 случаев на 100 тыс. населения [4, 8]. При этом БП является возраст-зависимой патологией: она манифестирует в среднем в 40–60 лет, а распространенность в старших возрастных группах может достигать 1% и более [14].

Основными двигательными проявлениями БП являются брадикинезия, ригидность, дрожание, постуральные расстройства. При БП широко представлены также разнообразные не двигательные (немоторные) изменения – диссомнические, сенсорные, вегетативные, а также расстройства со стороны высших психических функций (поведенческие, когнитивные, эмоционально-аффективные, психотические). Они могут возникать задолго до появления типичных двигательных расстройств и являться основным фактором, определяющим качество жизни [2, 11], поэтому не двигательным проявлениям придается в последние годы существенное значение. Отдельные немоторные проявления, такие как выраженные эмоционально-аффективные нарушения, апатия, раннее развитие деменции, в сочетании с поздним возрастом дебюта симптомов и преобладанием в клинике акинетико-ригидного синдрома могут служить предикторами быстрого течения заболевания и преждевременной тяжелой инвалидизации и смертности [3, 7, 14].

Наиболее часто встречающимися среди немоторных нарушений являются эмоционально-аффективные расстройства, а самыми типичными среди них – депрессия и дистимические проявления, а также тревожность [17, 18]. Ведущее значение в их развитии придается дегенерации

мезолимбического пути. В то время как в обычной популяции пожилых людей депрессией страдают 2–3% лиц [1], среди больных БП она наблюдается, по разным данным, в 20–90% случаев [7, 9–11]. Депрессия значительно затрудняет ведение пациентов и уход за ними, а также проведение необходимых реабилитационных мероприятий [12, 18].

В настоящее время среди исследователей, занимающихся проблемой паркинсонизма, нет единого мнения относительно сроков появления депрессивных нарушений. По мнению J.M. Еггеа и соавт. [13], депрессия может появиться на любой стадии БП, причем пациенты с отчетливой депрессией обычно имеют «стаж» заболевания дольше, чем больные без аффективных расстройств. По мнению других, выраженные депрессивные расстройства относительно чаще возникают в первые три года болезни, а затем происходит некоторая адаптация к дефектам и личностная переработка ситуации [9, 15]. К настоящему времени накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что депрессия при БП может на много лет опережать двигательные симптомы заболевания [3, 16, 19]. Точная продолжительность временного интервала между депрессивными нарушениями и появлением моторных симптомов болезни не установлена, но по некоторым оценкам она составляет 4–6 лет [12, 14, 16]. На ранней стадии БП депрессия не всегда отчетлива, поэтому такие пациенты нуждаются в особом внимании на предмет наличия у них двигательных нарушений. Если симптомы недостаточно убедительны для постановки диагноза, должна сохраняться настороженность в отношении БП с диспансерным наблюдением пациента у врача-невролога и психотерапевта. R. Мауеих и соавт. [16] считают, что возникновение депрессии при паркинсонизме не зависит от пола, возраста, продолжительности заболевания, тяжести двигательного дефекта и терапии леводопа-препаратами. Установлено, что адекватная психофармакологическая коррекция депрессивных симптомов приводит к улучшению и двигательных функций [11, 13].

Нервно-психические нарушения на ранней стадии БП включают когнитивное снижение, которое с помощью тонких нейропсихологических и нейрофизиологических тестов можно выявить не менее чем у 90% больных [9, 11, 16, 17]. У подавляющего числа пациентов в первые несколько лет заболевания преобладают легкие или умеренные когнитивные нарушения [17, 19]. Возникновение когнитивных нарушений при БП может быть связано с нарушениями в рамках каждого из основных структурно-функциональных блоков головного мозга, описанных А.Р. Лурией [5].

Первый блок — *энергетический*: включает неспецифические структуры разных уровней — ретикулярную формацию ствола мозга, неспецифические структуры мезодienceфальных областей, лимбическую систему, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей мозга. Функциональное значение первого блока в обеспечении психических функций состоит прежде всего в регуляции процессов активации и поддержании общего тонуса ЦНС, необходимого для любой психической деятельности. Этот аспект работы первого блока имеет непосредственное отношение к процессам внимания — общего, неизбирательного и селективного, а также памяти и сознания в целом. При поражении первого блока развиваются нейродинамические нарушения (психомоторная замедленность, брадифрения, брадилалия). Судить о наличии когнитивных расстройств, характерных для нарушений первого (энергетического) блока, позволяют ряд специальных шкал и опросников: серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга (в частности, оценка беглости речи, способности к концептуализации), минимальная шкала оценки умственного состояния, опросник когнитивной недостаточности.

Второй блок — *блок приема, переработки и хранения информации*: включает основные анализаторные системы с соответствующими корковыми зонами, а также вторичные и третичные ассоциативные поля, расположенные преимущественно в задних отделах больших полушарий мозга. Работа этого блока обеспечивает модально-специфические процессы, а также сложные интегративные формы переработки экстероцептивной информации, необходимой для осуществления психических функций. При поражении второго блока развиваются так называемые операциональные расстройства — мнестические, гностические, речевые и т.д. При проведении нейропсихологического исследования разнообразные операциональные расстройства регистрируются на основании результатов отдельных тестов для оценки функции лобных долей головного мозга (в частности, исследование простой реакции выбора), а также по соответствующим разделам других стандартных психометрических шкал.

Третий блок — *блок программирования, регуляции и контроля за протеканием психической деятельности*: включает моторные, премоторные и префронтальные отделы коры лобных долей мозга. Лобные доли характеризуются большой сложностью строения и множеством двухсторонних связей с корковыми и подкорковыми структурами. Расстройства функций данного блока характеризуются апатико-абулическим синдромом, депрессией, аспонтанностью, нарушением критики и др. При проведении нейропсихологического исследования о нарушениях в рамках третьего структурно-функционального блока судят по серии тестов для оценки функции лобных долей головного мозга (в частности, исследование динамического праксиса и усложненной

реакции выбора) и ряду разделов других стандартных психометрических шкал.

Цель настоящего исследования: сравнительная оценка клинических особенностей эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений на ранней стадии БП при различных формах заболевания.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование были включены 60 пациентов с начальными проявлениями БП, что соответствовало стадиям 1–2 по функциональной шкале Хен–Яра. В их числе: мужчин — 39 (65%), женщин — 21 (35%). У большинства обследованных больных (90%) диагноз БП был выставлен впервые. Возраст больных на момент осмотра $60,5 \pm 5,5$ лет (от 55 до 66), возраст дебюта симптомов — $50,0 \pm 3,3$ лет (от 47 до 53). Тяжесть симптоматики по Унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (УРШОБП) составила $35,0 \pm 22,0$ балла (от 13 до 57).

Для сравнительной оценки выраженности нейропсихологических нарушений больные, в соответствии с основными формами заболевания, были разделены на 3 группы (по 20 чел. в каждой):

- дрожательная форма — 12 мужчин и 8 женщин;
- акинетико-ригидная форма — 14 мужчин и 6 женщин;
- смешанная форма — 13 мужчин и 7 женщин.

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование для выявления исходного уровня личностной и реактивной тревожности, депрессивной симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений, а также анализ уровня мотивации к улучшению своего самочувствия и оценка качества жизни. С этой целью использовались:

- шкала депрессии Бека;
- шкала депрессии Гамильтона;
- шкала тревоги Спилбергера (определение уровня ситуативной и личностной тревожности);
- серия тестов для оценки функции лобных долей головного мозга («батарея лобных тестов», Frontal Assessment Battery);
- минимальная шкала оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE);
- опросник когнитивной недостаточности (Cognitive Failures Questionnaire);
- определение уровня мотивации к улучшению своего состояния;
- шкала самооценки тревоги Цунга;
- система оценок качества жизни при БП (Parkinson's Disease Quality of Life Scoring System, PDQ-39);
- тест узнавания эмоциональных состояний.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями [5].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования наличие интеллектуально-мнестических расстройств было выявлено у 20% пациентов с начальной стадией БП (12 пациентов из 60 обследованных). Значительное большинство выявлен-

таблица 1: Выраженность когнитивных расстройств у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

	Когнитивные шкалы (баллы)		
	MMSE	Батарея лобных тестов	Опросник когнитивной недостаточности
Дрожательная форма	28,45±2,24*	17,25±1,59*	30,15±13,69
Акинетико-ригидная форма	27,65±2,08*	16,25±1,89*	31,45±7,94
Смешанная форма	28,10±2,20	16,89±1,39	30,89±7,21

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении групп пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формами БП.

ных случаев когнитивных нарушений приходилось на группу больных с акинетико-ригидной формой заболевания (9 пациентов из 12). Во всех случаях изменения носили характер умеренных или легких когнитивных расстройств (табл. 1).

Как видно из табл. 1, по всем трем использованным нами когнитивным шкалам наилучшие показатели, близкие к норме, были характерны для дрожательной формы, наихудшие — для акинетико-ригидной (различие между данными формами достоверно), а смешанная форма БП характеризовалась «промежуточными» показателями расстройств когнитивных функций.

На следующем этапе анализа нами была сделана попытка оценить модальность (качественный характер) выявляемых на ранней стадии БП когнитивных нарушений. С этой целью в рамках использованных психометрических шкал были выделены подпункты, преимущественно характеризующие состояние 1–3-го структурно-функциональных блоков головного мозга (по А.Р. Лурии). Как видно из табл. 2, у большинства обследованных больных БП на ранней стадии заболевания выявлялись когнитивные нарушения преимущественно регуляторного и нейродинамического характера, тогда как операциональные расстройства были выражены значительно меньше. Основные затрудне-

таблица 2: Синдромы когнитивных расстройств у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

	Нейродинамические расстройства**		Операциональные расстройства***	Регуляторные расстройства****	
	концептуализация	беглость речи		простая реакция выбора	усложненная реакция выбора
Дрожательная форма	2,40±0,43*	2,39±0,51*	2,80±0,19	2,80±0,17	2,60±0,38
Акинетико-ригидная форма	2,08±0,92*	1,92±0,89*	2,75±0,24	2,75±0,23	2,58±0,41
Смешанная форма	2,21±0,71	2,01±0,90	2,78±0,21	2,78±0,21	2,60±0,36

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении групп пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формами.

**Для выявления нейродинамических расстройств использовались следующие разделы «батарей лобных тестов»: концептуализация (максимальный балл в данном субтесте — 3) и беглость речи (максимальный балл — 3, более 9 слов в мин).

***Для выявления операциональных расстройств исследовались модально-специфические параметры двигательной памяти (конкретнее, один из разделов «батарей лобных тестов» — динамический праксис, норма — 3 балла).

****Для выявления регуляторных расстройств (формирование целей и программ деятельности) использовались следующие разделы «батарей лобных тестов»: простая реакция выбора (максимальный балл в данном субтесте — 3) и усложненная реакция выбора (максимальный балл — 3).

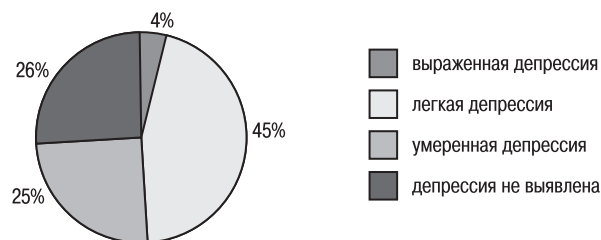


рис. 1: Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона

ния вызвали пробы на концептуализацию, беглость речи и усложненную реакцию выбора.

Оценка аффективных нарушений проводилась с помощью шкал депрессии Бека (Beck A.T., 1996), Гамильтона (Hamilton M., 1959) и шкалы тревожности Спилбергера (Spilberger C.P., 1983). У большинства обследованных больных (74%) выявлена депрессивная симптоматика разной степени выраженности, представленная повышенным чувством вины, беспомощностью, раздражительностью, снижением способности получать удовольствие, а также суицидальными мыслями без суицидальных намерений (последнее — в 5% случаев с выявленной депрессивной симптоматикой). Если такие симптомы, как бессонница, общая слабость или быстрая утомляемость, наблюдались и у недепрессивных больных на начальной стадии БП, то жалобы на безнадежность, неудовлетворенность жизнью, отсутствие бодрости и печаль свидетельствовали уже о формировании депрессии в структуре заболевания.

Оценка депрессивной симптоматики по шкале Бека (рис. 1) варьировала от 4 до 34 баллов, средняя оценка составила $27,0 \pm 8,5$ баллов. У 26 пациентов выявлялась депрессия легкой степени (45% от общего числа обследуемых), у 15 (25%) — умеренная, у 3 (4%) больных — выраженная. У 16 (26%) оценка по шкале Бека составляла не более 10 баллов (что соответствует отсутствию депрессивных нарушений).

В обследованной группе пациентов оценка депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона (рис. 2) варьировала от 6 до 18 баллов (в среднем $11,1 \pm 4,6$ баллов). У 43% обследуемых выявлена легкая депрессия, у 35% — депрессия средней степени тяжести. У 22% обследуемых оценка по шкале Гамильтона составляла не более 7 баллов (депрессивных нарушений не выявлено).

Проведенный анализ выраженности аффективных нарушений в зависимости от формы БП (табл. 3) показал, что депрессия достоверно чаще встречается у пациентов с акинетико-ригидной или смешанной формами паркинсонизма по сравнению с дрожательной формой заболевания.

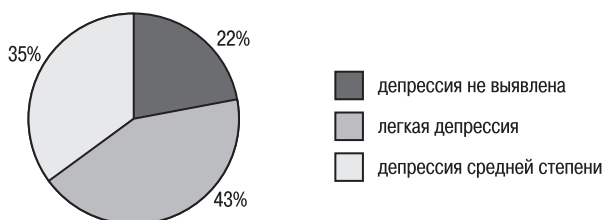


рис. 2: Оценка депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона

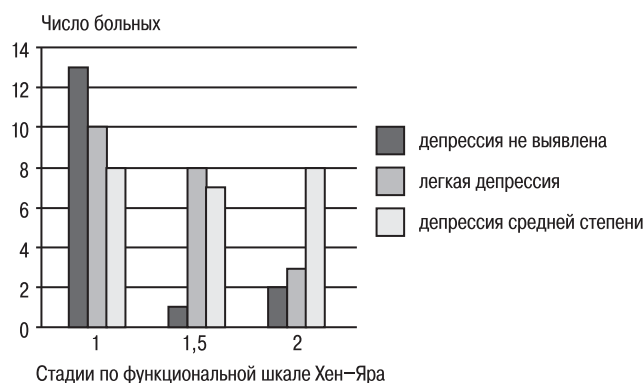


рис. 3: Выраженность депрессивной симптоматики у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от тяжести заболевания по функциональной шкале Хен-Яра.

($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены также в работах D. Aarsland и соавт. [9], J.M. Eggea и соавт. [13] и др. Также нами была отмечена определенная взаимосвязь депрессии на начальной стадии БП с женским полом: у пациенток-женщин средние показатели шкалы депрессии Бека составили $29 \pm 3,2$ баллов, в то время как у мужчин — $22 \pm 4,6$ баллов (различия достоверны, $p < 0,001$).

Некоторыми авторами депрессия включается в дополнительные диагностические критерии БП [9, 18], т.к. именно при данной неврологической патологии депрессия относится к числу наиболее частых проявлений и отличается значительной выраженностью. Ее появление нельзя объяснить только реакцией больного на стресс, поскольку предполагается существование более специфических механизмов депрессивных нарушений при синдроме паркинсонизма [12]. Наши данные подтверждают это мнение: как видно на рис. 3, в наиболее ранней стадии БП (стадия 1), т.е. когда диагноз только выставлен и реакция пациента на этот факт может быть наиболее острой, депрессия чаще всего не выявляется или преобладают преимущественно легкие ее формы; в то же время по мере прогрессирования патологического процесса (стадии 1,5 и 2) частота и выраженность депрессии постепенно нарастают.

С помощью шкалы Спилбергера (табл. 3) определялся уровень реактивной и личностной тревожности. Оценка реактивной тревожности по данной шкале варьировала от 18 до 44 баллов, личностной — от 30 до 49 баллов. У 27 (45%) пациентов отмечался низкий уровень реактивной тревож-

таблица 3: Выраженность депрессивной и тревожной симптоматики у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона в зависимости от формы заболевания.

		Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
Шкала депрессии Бека		25,5±8,2*	32,0±8,5	28,5±8,2
Шкала депрессии Гамильтона		9,0±4,2*	13,0±4,6	12,0±5,3
Шкала тревожности Спилбергера	реактивная тревожность	31,3±6,4	41,8±3,9	40,3±3,7
	личностная тревожность	33,4±7,9	42,8±4,4	40,7±3,8

Примечание: *достоверность различий при сравнении выраженности депрессивной и тревожной симптоматики в группах с дрожательной и акинетико-ригидной формами БП ($p < 0,05$).

ности, у 25 (41%) — умеренный, у 8 (14%) больных — высокий. При оценке личностной тревожности низкий уровень тревожности отмечался у 10 (17%) больных, умеренный — у 31 (51%) и высокий — у 19 (32%). Уровень личностной тревожности в среднем по группе был несколько выше, чем уровень реактивной тревожности. Кроме того, нельзя не отметить заметно большую выраженность личностной и реактивной тревожности у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания по сравнению с дрожательной формой (табл. 3).

Для анализа восприятия аффективных состояний нами использовался метод узнавания эмоциональных состояний, изображенных на картинке. Пациенту демонстрировался набор из фотографий с лицами людей в различных эмоциональных состояниях: восхищения, удовольствия, страха, гнева, тревоги, счастья и т.д. Предлагалось назвать изображенную эмоцию, предварительно разделив картинки на отрицательные, положительные и нейтральные эмоциональные состояния. У пациентов с начальной стадией БП нарушения восприятия аффективных состояний выявлено не было. По-видимому, указанные расстройства не являются характерными для дебюта заболевания.

Исследование качества жизни проводилось с помощью стандартного опросника PDQ-39 (Peto V. et al., 1995) по следующим разделам: мобильность, активность повседневной жизнедеятельности, эмоциональное благополучие, социальная поддержка, общение, телесный дискомфорт. По нашим данным, вопросы о социальной поддержке выявляют имеющиеся у больных затруднения при занятии любимым делом, ограничение общественной активности и личных контактов, причем в большей степени это касается пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания. Эмоциональные нарушения на ранней стадии БП у обследованных нами больных проявлялись ощущением общего неблагополучия, покинутости, неполноценности, чувством разочарования, отстраненности от других людей. Общие проявления снижения качества жизни у обследованных пациентов были представлены чувством мышечного напряжения, общей слабости, утомления, бессонницы. Нам представляется, что определение показателей качества жизни пациентов с БП может быть важным инструментом дополнительного контроля эффективности проводимого лечения.

Таким образом, у большинства обследованных больных БП на ранних стадиях заболевания выявлялись когнитивные нарушения, преимущественно регуляторного и нейродинамического характера, не достигавшие уровня деменции. Обнаруженные когнитивные нарушения преобладали у больных с акинетико-ригидной формой заболевания; напротив, дрожательная форма БП, по-видимому, может оказаться предиктором более благоприятного состояния интеллектуальной сферы на фоне многолетнего течения нейродегенеративного процесса. Аналогично когнитивным расстройствам депрессивные и тревожные нарушения на начальной стадии БП также чаще выявляются у пациентов с акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания. С учетом наличия депрессии уже в дебюте заболевания у большинства пациентов, а также с учетом результатов опроса родственников больных, отметивших четкую склонность обследованных пациентов к депрессивным реакциям и до манифестации симптомов паркинсонизма, можно согласиться с мнением многих авторов об аффективных расстройствах как весьма характерных ранних (в т.ч. премоторных) проявлениях БП.

Список литературы

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: МИА, 2002.
2. Вендрова М.И., Голубев В.Л., Садеков Р.А., Вейн А.М. Двигательные, когнитивные и аффективные расстройства при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2002; 3: 13–17.
3. Иллариошкин С.Н. Немоторные проявления болезни Паркинсона. Нервы 2007; 1: 7–8.
4. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 5: 41–49.
5. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006.
7. Федорова Н.В., Мирецкая А.В., Кула Т.К. Депрессия и тревога при болезни Паркинсона. Трудный пациент 2006; 7: 11–13.
8. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
9. Aarsland D., Karlsen K. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. Curr. Psychiatry. Rep. 1999; 1: 61–68.
10. Burn D.J. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2002; 17: 445–454.
11. Chaudhuri K.R., Healy D.J., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006; 5: 235–245.
12. Cubo E., Bernard B., Leurgans S., Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. Clin. Neuropharmacol. 2000; 23: 331–334.
13. Errea J.M., Ara J.R. Depression and Parkinson disease. Rev. Neurol. 1999; 28: 694–698.
14. Guttman M., Slaughter P.M., Theriault M.E. et al. Burden of parkinsonism: a population-based study. Mov. Disord. 2003; 18: 313–319.
15. Happe S., Schrod J., Faltl M., Muller C. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand. 2001; 104: 275–280.
16. Mayeux R., Stern Y., Rosen S., Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. Neurology 1981; 31: 645–650.
17. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol. Psychol. 1995; 41: 103–146.
18. Slaughter J.R., Slaughter K.A., Nichols D. et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2001; 13: 187–196.
19. Wolters E.Ch., Bergmans P. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. J. Neurol. 2000; 247: 103–109.

Neuropsychological abnormalities in early-stage Parkinson's disease

I.A. Vereyutina, S.N. Illarioshkin, E.Yu. Zhuravleva, R.K. Shikhkerimov

Research Center of Neurology RAMS;

Neurological Department of Municipal Outpatients' Clinic № 26, South Administrative District;

Medical Department, Administration of President of the Russian Federation (Moscow)

Key words: Parkinson's disease, early stage, neuropsychological abnormalities, cognitive decline, depression

Comparative assessment of affective and cognitive abnormalities in different clinical forms of early-stage Parkinson's disease (PD) was performed. In the majority of patients, cognitive decline of predominantly executive and neurodynamic type not reaching the dementia level was registered. The revealed cognitive disturbances prevailed in patients with an akinetic-rigid form of PD, while a trembling form turned out more benign from the viewpoint of its influence on the intellectual sphere.

High prevalence of depression on early-stage PD was shown: depressive symptoms of various severities were observed in 84% examined patients. By analogy with cognitive decline, depression and anxiety at the debut of PD were significantly more frequent in patients with an akinetic-rigid form compared to a trembling phenotype. These data confirm that affective disturbances are very characteristic early (including premotor) manifestations of PD.

Контактный адрес: Вереюткина Ирина Александровна – врач-невролог Окружного неврологического отделения городской поликлиники № 26 УЗ ЮАО Москвы. 115304 Москва, ул. Ереванская, д. 23. Тел.: +7 (495) 321-15-33; факс: +7 (495) 321-09-92; e-mail: vereyutina@mail.ru;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦН» РАМН;

Журавлева Е.Ю. – гл. специалист-реабилитолог Главного медицинского управления при Управлении делами Президента РФ;

Шихкеримов Р.К. – зав. Окружным неврологическим отделением городской поликлиники № 26 УЗ ЮАО Москвы.

Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения

В.В. Осипова, Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева, С.А. Тарасова, А.В. Амелин, И.В. Куцмелов, И.В. Молдовану, С.С. Одобеску, Г.И. Наумова

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

Центр лечения боли Областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара);

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону);

Институт неврологии и нейрохирургии (Кишинев, Республика Молдова);

Областной диагностический центр (Витебск, Республика Беларусь)

Статья, подготовленная коллективом авторов по инициативе Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ), является результатом анализа подходов к диагностике головных болей, применяемых неврологами и врачами общей практики в России и некоторых странах постсоветского пространства. Рассматриваются распространенные ошибки диагностики, трактовки результатов дополнительных исследований, а также причины неправильной тактики лечения пациентов с цефалгиями. Предложены практические шаги, направленные на совершенствование процесса диагностики и лечения головных болей, а также специализированной помощи пациентам с цефалгиями.

Ключевые слова: головные боли, диагностика, классификация, специализированная помощь

Большое распространение в популяции, значительный социально-экономический и другие виды ущерба, связанные с головными болями, трудности диагностики и терапии определяют серьезное отношение к этой проблеме как медицинской общественности, так и органов здравоохранения [4, 17, 19, 23, 25]. Отражением возрастающего интереса к проблеме головных болей в мире стало создание таких организаций, как Международное общество головной боли, Европейская федерация головной боли и др., а также общественных пациентских организаций (Мировой альянс головной боли и др.). Одним из шагов, направленных на привлечение внимания врачей к проблеме цефалгий, стало распространение русскоязычной версии Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (МКГБ-2, 2004) — основного международного стандарта диагностики первичных и вторичных цефалгий [6, 10, 30, 31].

Важнейшим принципом диагностики, содержащимся в классификации, является деление всех цефалгий на *первичные*, когда не удается выявить органическую причину боли, и *вторичные*, обусловленные органическими поражениями головного мозга или других структур, расположенных в области головы и шеи, а также системными расстройствами и заболеваниями; выделяют также *краниальные невралгии* и *лицевые боли*. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные на протяжении последних десятилетий в большинстве стран мира, подтвердили преобладание (90–95%) первичных цефалгических синдромов над вторичными [4, 11, 24, 32, 34, 36]. К первичным формам головной боли относятся: мигрень; головная боль напряжения (ГБН); пучковая (кластерная) головная боль; тригеминальные цефалгии и некоторые

другие первичные цефалгии (кашлевая, связанная с физическим напряжением, сексуальной нагрузкой и т.д.). Первое крупное российское клинико-эпидемиологическое исследование городского населения Ростова-на-Дону, проведенное в 2004 г., также выявило значительное преобладание первичных типов головной боли (91,4%) над симптоматическими (5,3%) [8, 9].

Первичные формы головной боли (в первую очередь — мигрень и головная боль напряжения) признаны в числе наиболее значимых проблем для неврологов и врачей общей практики [5, 26].

Проблемы диагностики головных болей в России и странах постсоветского пространства

Потребность населения РФ в специализированной помощи при головных болях чрезвычайно велика. Согласно проведенному интернет-опросу, включавшему 703 чел. из различных регионов России, постоянную или периодическую головную боль, существенно влияющую на качество жизни, отмечали 52,2% населения, из них лишь половина обращалась за помощью к врачу [1–3]. Среди причин последнего респонденты указывали: недоверие к врачам (81,6%); недоступность специалистов по головной боли (59,7%); отсутствие необходимости в консультации (47,4%); боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%). В эпидемиологическом исследовании в популяциях Москвы и Смоленска показано, что 72% населения отмечают головные боли, из которых 11% подпадает под диагноз мигрень, 12% — вероятная мигрень, 46% — головная боль напряжения, 3% — хроническая ежедневная головная боль, что в целом совпадает с данными о распространенности головных болей в мире [17, 24]. В другом исследовании,

включавшем 501 чел. из нескольких крупных городов (Твери, Челябинска, Нижнего Новгорода, Смоленска и др.), распространенность головных болей составила 60,1% [25]. Мигрень и вероятная мигрень обнаружены в 8,6% и 10,2% случаев соответственно, что также соответствует общемировым данным. При этом ГБН была диагностирована лишь в 26,7% случаев, тогда как хронические ежедневные головные боли (ХЕГБ) отмечались у 12,2% респондентов. Аналогичная распространенность ГБН и ХЕГБ отмечена в странах Латинской Америки.

К сожалению, уровень диагностики цефалгий и качество специализированной медицинской помощи, оказываемой пациентам с головными болями в РФ, в настоящее время не отвечают потребностям клинической практики и не соответствуют мировым стандартам. Несмотря на доступность русскоязычной версии МКГБ-2, многие врачи до сих пор испытывают трудности в диагностике и трактовке цефалгических синдромов. По-прежнему широко распространено использование старых «диагностических клише», которые не отражают истинную природу головной боли. Особенно это касается пациентов с хронической головной болью, составляющих большинство среди больных с жалобами на цефалгию на приеме у терапевта и невролога.

Этот факт был подтвержден в исследовании, проведенном в 2005–2006 гг. специалистами по головной боли (цефалгологами) Санкт-Петербурга и Самары [18]. Исследование было основано на анонимном опросе неврологов стационаров и поликлиник этих городов о методах диагностики и лечения хронических головных болей и анализе медицинской документации 597 пациентов с ХЕГБ. Исследование выявило гипердиагностику вторичных головных болей (т.е. вызванных органическими заболеваниями головного мозга — такими, как посттравматический арахноидит, посттравматическая энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, остеохондроз шейного отдела позвоночника, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетативно-сосудистая дисфункция). Последующее обследование больных цефалгологом, а также оценка цефалгии в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-2, существенно изменили трактовку причин ХЕГБ у этих пациентов. У 86% больных были диагностированы первичные формы головной боли: хроническая мигрень (51%) и хроническая головная боль напряжения (22%); в 13% головная боль носила смешанный характер; симптоматические формы головной боли (в т.ч. связанные с избыточным применением обезболивающих лекарственных препаратов) отмечены лишь у 14% больных. В то же время, 75% опрошенных неврологов Санкт-Петербурга и 80% неврологов Самары отметили, что им знакомы критерии хронической мигрени, хронической ГБН и абзусной головной боли. Однако только 58% и 40% врачей из этих городов, соответственно, считали эти формы цефалгий вероятными причинами хронических головных болей, тогда как 42% и 60% опрошенных врачей отрицали такую вероятность.

Аналогичные результаты получены специалистами Центра головной боли г. Кишинева (Республика Молдова) [11, 33, 34]. Обследование 200 пациентов с хронической мигренью и их направительных диагнозов показало, что правильный диагноз «хроническая мигрень» был выставлен лишь 12,5% пациентов. Наиболее частыми диагнозами, с которыми пациенты направлялись к специалисту по головной боли, были: внутричерепная гипертензия (65%); остеохондроз шейного отдела позвоночника (38%); вертебро-базиллярная недостаточность (20%); соматоформные расстройства

(25,5%); последствия черепно-мозговой травмы (15,5%) и т.д. Можно предполагать, что большинство молдавских неврологов и терапевтов незнакомы с международными принципами диагностики цефалгий и до сих пор используют старые подходы к трактовке и диагностике цефалгических синдромов, принятых в период существования СССР.

Проведенное исследование также выявило еще одну важную причину ошибочной гипердиагностики вторичных форм цефалгий. Было показано, что, как и на протяжении предшествующих десятилетий, российские неврологи в стационарах и поликлиниках до сих пор широко практикуют назначение пациентам с головными болями традиционного набора исследований, включающих ЭЭГ, ультразвуковую доплерографию, рентгенографию черепа и шейного отдела позвоночника, консультацию окулиста и др. Причем дополнительные обследования назначаются без конкретных показаний, «по привычке». Выявленные при этих обследованиях отклонения затем трактуются врачами как непосредственная причина головной боли и являются основанием для ошибочного диагноза. Необходимо отметить, что большинство выявленных отклонений имеют неспецифический характер, т.е. с той же частотой обнаруживаются и у лиц без жалоб на головную боль [1, 18, 20, 22], а перечисленные методы исследования не входят в международные алгоритмы диагностики первичных головных болей. В международных руководствах, посвященных диагностике цефалгий, указывается, что дополнительные методы не являются обязательными в диагностике первичных форм цефалгий, поскольку не выявляют специфических отклонений; поэтому диагностика первичных форм головной боли является исключительно клинической. Лишь при подозрении на вторичный (симптоматический) характер головной боли дополнительные исследования являются обязательными [21, 22, 26–28, 31, 35].

Следует добавить, что назначение инструментальных методов исследования и вытекающие из этого ошибки диагностики и терапии больных с цефалгиями в немалой степени обусловлены тем обстоятельством, что практикующие врачи в поликлиниках и стационарах вынуждены придерживаться действующих в РФ устаревших стандартов оказания медицинской помощи, которые «являются обязательным минимальным объемом медицинской помощи» пациентам с головными болями [12]. Дополнительным фактором, снижающим качество диагностики цефалгических синдромов, является установленное теми же стандартами время, отведенное на осмотр одного пациента: 10–12 мин. Совершенно очевидно, что этого времени недостаточно для качественного клинического опроса, осмотра и выписывания лечебных назначений.

Результаты анкетирования врачей и анализ архивных материалов также показали, что большинство неврологов Санкт-Петербурга и Самары, принимавших участие в исследовании, испытывают серьезные трудности в выявлении и правильной трактовке эмоционально-личностных нарушений, сопутствующих головной боли, а также их роли в хронизации цефалгий. Так, указания на сопутствующие аффективные расстройства в первичных диагнозах пациентов встречались лишь в 18% случаев; после обследования этих больных цефалгологом с помощью прицельного опроса и специализированных анкет оказалось, что симптомы тревожных расстройств имели 95% больных, а депрессию — 58%. Кроме того, выявлена крайне низкая осведомленность врачей о диагностических критериях

головной боли, вызванной избыточным употреблением анальгетиков (абузусная цефалгия), роли лекарственного абузуса и эмоциональных нарушений в хронизации цефалгий, а также стратегии лечения лекарственно-индуцированной головной боли [18].

Описанные выше ошибки в подходах к диагностике цефалгий подтверждены и результатами клинико-эпидемиологического исследования основных типов головных болей, проведенного в 2004 г. в Ростове-на-Дону на большой популяции из взрослого городского населения ($n=2753$) [10, 11]. Было выявлено недостаточное знание Международной классификации головных болей практикующими врачами, а также широкое распространение простых и комбинированных анальгетиков для купирования приступов мигрени и недостаточное применение патогенетически оправданных средств — триптанов, эрготаминовых препаратов и препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Более того, было показано, что роль лидера в развитии лекарственно индуцированных головных болей в Ростове-на-Дону принадлежит простым и комбинированным анальгетикам, в состав которых входит анальгин (метамизол натрия). Моно- и поликомпонентные анальгетики широко используются в практике врачебных назначений и для самолечения. В то же время известно, что в связи с риском агранулоцитоза, анафилактического шока и других осложнений применение анальгина и других лекарственных форм метамизола во многих странах мира существенно ограничено или запрещено. В исследовании также подчеркивается крайне низкая частота назначения в регионе специфической профилактической терапии при мигрени (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антиконвульсанты, антидепрессанты). В случае назначения курсового лечения пациентам с жалобами на головную боль врачи предпочитали вазоактивные препараты (кавинтон, циннаризин и т.д.) или церебропротекторы (пирacetam, глицин и т.д.), не обладающие специфическим эффектом при первичных головных болях.

Нерациональные подходы к лечению головных болей во многом связаны с наличием в уже упомянутых стандартах обязательного списка препаратов, который включает в себя ганглиоблокаторы, анальгетики, алкалоиды спорыньи, седативные препараты, транквилизаторы, ангиопротекторы, вазоактивные и психотропные средства; именно эти препараты практикующие врачи чаще всего назначают пациентам с первичными головными болями [5, 11, 14]. Вместе с тем, с позиции доказательной медицины среди перечисленных средств лишь анальгетики могут использоваться для лечения головной боли. Из специфических противомигренозных средств в стандарты включены лишь алкалоиды спорыньи, которые не являются препаратами выбора и отсутствуют в продаже в большинстве аптек. В то же время широко использующиеся во всем мире триптаны, обладающие специфическим противомигренозным эффектом, не входят в российские стандарты лечения приступов мигрени [5, 14, 15]. Рекомендованные в современных международных руководствах препараты для профилактики мигрени (бета-блокаторы, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, НПВС, блокаторы кальциевых каналов), эффективность которых доказана в масштабных исследованиях, также не включены в национальные стандарты.

В 2008 г. сотрудниками Отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ныне Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

проводился интернет-опрос 81 врача крупных городов Российской Федерации (Москвы, Екатеринбурга, Челябинска, Томска и др.) о применяемых ими подходах к диагностике и лечению головных болей [1]. Среди участников опроса были неврологи поликлиник (44%), стационаров (27%), а также неврологи коммерческих и научных центров и врачи других специальностей. Пациенты с основной жалобой на головную боль встречались на приеме невролога достаточно часто: ежедневно до нескольких человек (у 52% специалистов), от 1 до 5 пациентов в неделю (у 41%), от 1 до 5 в месяц (у 7%). По данным опроса, МКГБ-2 постоянно используют для диагностики цефалгий более половины врачей-неврологов (63%), 30% — периодически, 7% — не используют вообще. Большинство врачей широко применяют для диагностики цефалгий дополнительные методы исследования: консультацию окулиста (89% врачей), нейровизуализацию (78%), рентгенографию черепа (37%) и шейного отдела позвоночника (11%), исследование гемостаза (5%) и т.д. Многие также используют методы, неинформативные для диагностики головных болей: ЭЭГ (74%), реоэнцефалографию, ультразвуковую доплерографию (78%), электроэнцефалографию (5%). Опрос показал, что профилактическое лечение рекомендуют своим пациентам с мигренью 70% неврологов, 26% проводят профилактическое лечение периодически, 4% не назначают его вообще. В качестве профилактических средств чаще всего назначаются антидепрессанты (74%) и бета-блокаторы (63%); высокоэффективные при хронических формах цефалгий антиконвульсанты назначаются реже (26%), «сосудистая терапия» (вазоактивные и ноотропные препараты) применяется в 22% случаев, НПВС — в 19% [1, 3].

Можно предположить, что сложившаяся ситуация с диагностикой и лечением цефалгий имеет место и в других областях страны.

В исследовании, проведенном в 2002 г. в Витебской области Беларуси и направленном на оценку социально-экономической значимости головных болей, были проанализированы данные статистических талонов в одной из поликлиник города [13]. Установлено, что диагноз мигрени был установлен лишь у 0,12% обратившихся, а диагноз головной боли напряжения не выставлялся вообще. Кроме того, за 2002 г. не было выдано ни одного листа нетрудоспособности по причине первичных форм головной боли. Сравнительная оценка частоты вызова бригады скорой медицинской помощи по поводу судорожных припадков и головной боли в 2002 г. по Витебску показала, что в связи с припадками было совершено 1240 выездов, а по поводу головных болей, которые пациенты не могли снять самостоятельно, — 7300. Закономерно предположить, что большинство случаев «некупируемой» головной боли, скорее всего, представляли собой приступы мигрени или пучковой головной боли. Авторы подсчитали, что экономические потери, связанные с вызовом бригады скорой помощи к пациентам с приступами некупируемой головной боли в 2002 г. в Витебске, значительно превышали потери вследствие вызовов к больным эпилепсией.

Таким образом, основными причинами трудностей диагностики, понимания природы и лечения головных болей неврологами и терапевтами в России и ряде стран постсоветского пространства являются:

- 1) недостаточная осведомленность о критериях и принципах диагностики первичных и вторичных форм головной боли, отсутствие опыта работы с МКГБ-2;

- 2) недостаточная информированность об эпидемиологической представленности различных форм головной боли и, в частности, о преобладании в популяции первичных форм головной боли (мигрень, ГБН и др.);
- 3) не обоснованное конкретными показаниями назначение дополнительных обследований с последующим ошибочным выводом о причинно-следственной связи между обнаруженными неспецифическими изменениями и головной болью;
- 4) убежденность врачей в «органической» природе головной боли приводит к гипердиагностике вторичных (симптоматических) цефалгий и назначению необоснованного лечения, что способствует хронизации цефалгий;
- 5) недостаточное представление о проблеме хронических головных болей (в первую очередь хронической мигрени и хронической головной боли напряжения), факторах хронизации головных болей (лекарственный абзус, эмоциональные нарушения), диагностика которых на сегодняшний день недостаточна;
- 6) незнание современных эффективных подходов к купированию и профилактике первичных форм головной боли, в первую очередь мигрени и ХЕГБ, выбор неспецифических препаратов для курсового лечения и купирования приступов цефалгий вместо патогенетически обоснованных средств.

Пути решения проблемы

Высокий уровень диагностики головных болей в Европе и США, достигнутый в последние годы, связан с несколькими факторами. Во-первых, с активной работой двух основных организаций, курирующих проблему головной боли в мире и Европе: Международного общества головной боли (IHS, МОГБ) и Европейской федерации головной боли (EHF, ЕФГБ), а также национальных обществ (ассоциаций) головной боли, созданных в большинстве развитых стран.

Задачами национальных обществ являются: 1) организация региональных, национальных и международных школ-семинаров и конференций, которые играют большую роль в распространении новых знаний в области диагностики, клиники и терапии головных болей среди врачей [28, 29]; 2) перевод на национальные языки и распространение международных стандартов диагностики и лечения головных болей, публикации по проблеме головных болей в научно-медицинских и популярных журналах; 3) подготовка и распространение печатных и компьютерных информационных материалов для пациентов, страдающих цефалгиями; 4) обучение пациентов, страдающих головными болями, помощь в создании и поддержка общественных организаций пациентов; 5) связь с государственными структурами с целью информирования о социально-экономической значимости проблемы головных болей и необходимости поиска решений для ее преодоления.

Большое значение для оптимизации ведения пациентов с головными болями имеет система специализированной помощи, которая с 1980-х гг. получили широкое распространение в мире [26, 28, 29, 35]. Согласно международным стандартам, большинству пациентов (особенно с первичными цефалгиями) диагноз должен быть установлен на этапе первичной медицинской помощи, т.е. терапевтом в поликлинике (1-й уровень). Второй уровень обеспечивается неврологами, обладающими специальными знаниями в

области цефалгологии. Такие специалисты могут работать в диагностических кабинетах головной боли при городских амбулаторных отделениях, больницах и клиничко-диагностических центрах. Наконец, 3-й уровень включает специализированные междисциплинарные центры головной боли, которых в европейских странах, США и Японии насчитывается более тысячи. Европейской федерацией головной боли разработаны стандарты по организации специализированного междисциплинарного центра головной боли [28]. В его структуру наряду с консультативным отделением (врачи-цефалгологи) входят и другие подразделения: нейрофизиологическое, оснащенное необходимым диагностическим оборудованием; психотерапевтическое; отделение немедикаментозных методов лечения (иглорефлексотерапия, биологическая обратная связь, массаж и т.д.). В штат центра могут также входить вертеброневролог, нейроофтальмолог, психиатр и другие специалисты.

Совершенствование диагностики цефалгий в России и бывших странах постсоветского пространства: достижения и перспективы

Несмотря на обсуждаемые выше недостатки и проблемы, в последние годы положение дел в области диагностики и лечения головных болей в нашей стране и некоторых странах постсоветского пространства постепенно улучшается [5, 16, 19]. Распространение в течение последних нескольких лет русскоязычной версии Международной классификации головных болей позволило российским неврологам прийти к использованию единой международной терминологии и универсальных диагностических критериев головных болей, а также существенно повысить информированность врачей о современных принципах диагностики первичных и вторичных цефалгических синдромов. Дальнейшей задачей является распространение МКГБ-2 среди врачей общей практики.

В течение последних трех лет национальные руководства по неврологии и нейрохирургии, а также руководства по рациональному использованию лекарственных средств для врачей первичного звена включают разделы, посвященные головным болям и противомигренозным средствам [4, 15, 16, 20]. Проблемы головных болей освещаются на специализированных интернет-сайтах: www.headache-society.ru, www.migreni.net, www.paininfo.ru.

Важным этапом стало создание в 2007 г. *Российского общества по изучению головной боли*, цели которого — объединение специалистов в различных регионах нашей страны, интересующихся проблемой головной боли, координация образовательной и исследовательской работы в этой области, повышение информированности пациентов с головными болями, а также информирование органов здравоохранения о социально-экономической значимости проблемы цефалгий. РОИГБ является инициатором проведения регулярных тематических конференций и обучающих семинаров по проблеме цефалгий в российских регионах.

Несомненная положительная тенденция — открытие специализированных центров головной боли в городах России и бывших странах СНГ. Одним из первых таких подразделений в начале 1990-х гг. стал Отдел патологии вегетативной нервной системы на базе клиники нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова, возглавлявшийся академиком

РАМН А.М. Вейном. В настоящее время клиническая и научно-исследовательская работа в соответствии с международными стандартами диагностики и лечения головных болей активно проводится в Отделе неврологии и клинической нейрофизиологии и клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В 1999 г. был создан первый междисциплинарный центр головной боли «Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика Александра Вейна». Большая работа проводится и в Центре по лечению головных болей на базе Международной клиники MEDEM в Санкт-Петербурге, созданном в 2005 г. [8]. В конце 2009 г. при поддержке РОИГБ специализированный междисциплинарный центр головной боли открылся на базе областного клиничко-диагностического центра Ростова-на-Дону. Подобные центры функционируют также в Смоленске, Екатеринбурге и некоторых странах постсоветского пространства: Азербайджане (Баку), Беларуси (Витебск), Грузии (Тбилиси), Молдове (Кишинев).

В качестве примера приведем результаты деятельности специализированного кабинета диагностики и лечения головной боли на базе Центра пароксизмальных состояний (ЦПС) Витебска. Уже через два года после создания кабинета в 2002 г. были отмечены явные положительные сдвиги в области диагностики и терапии головных болей [14]. Направление пациентов из районов Витебской области в ЦПС осуществляется неврологами или врачами общей практики. При этом существенно изменилась структура заболеваемости пациентов, обратившихся в территориаль-

ные поликлиники, за счет увеличения доли диагнозов первичных форм головной боли (например, мигрени с 0,12% до 8%). К концу 2005 г. в Витебске в 4 раза сократилось количество вызовов бригад скорой медицинской помощи для купирования приступов цефалгии. Последнее обстоятельство связано с началом применения адекватной патогенетической терапии приступов мигрени: в 2003 г. прошел государственную регистрацию первый на территории Республики Беларусь триптановый препарат (суматриптан). Таким образом, 5 лет работы кабинета головной боли в Витебске показали, что создание подобного подразделения позволяет существенно повысить качество и доступность квалифицированной медицинской помощи пациентам с цефалгиями, улучшить распространение знаний в области цефалгий среди неврологов и врачей первичного звена.

Создание аналогичных специализированных центров головной боли в Молдове и Грузии позволило обеспечить там высокий уровень диагностики цефалгий и провести в соответствии с европейскими стандартами популяционные эпидемиологические исследования распространенности головных болей, результаты которых были опубликованы в европейских журналах [33, 34].

Предпринимаемые шаги в течение ближайших лет могут иметь не только медицинское значение, но и существенно уменьшить экономические потери, связанные с головными болями.

Список литературы

1. Азимова Ю.Э. Паттерны диагностики и лечения головных болей. В сб.: Мат-лы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск, 2009: 141.
2. Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины обращения к врачу по поводу головной боли по данным Интернет-опроса. В сб.: Мат-лы межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема». Смоленск, 2009: 122.
3. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. Росс. журнал боли 2010; 3—4: 12—17.
4. Болезни нервной системы: Руководство для врачей (под ред. Н.Н. Яхно). В 2-х т. М: Медицина, 2007.
5. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей (под ред. Т.Дж. Стайнер, пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой). М.: ОГИИ. Рекламная продукция, 2010.
6. Колосова О.А., Осипова В.В. Классификация головных болей. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1996; 3: 8—11.
7. Корешкина М.И. Организация и принципы работы центра головной боли. В сб.: Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль — 2007». М., 2007: 161—169.
8. Куцелов И.Б. Клиничко-эпидемиологический анализ первичных головных болей взрослого городского населения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Куцелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). Боль 2004; 5: 25—31.
10. Международная классификация головных болей. 2-е изд. М., 2006.
11. Молдовану И.В., Одобеску С.С., Крэчун К.К. и др. Заболеваемость первичными головными болями в Республике Молдова: результаты первого эпидемиологического исследования. В сб.: Мат-лы Российской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль — 2007». М., 2007: 22—24.
12. Московские городские стандарты стационарной медицинской помощи для взрослого населения. Приказ Правительства Москвы. Комитет здравоохранения г. Москвы, 2000: раздел 66.130.
13. Наумова Г.И., Пашков А.А., Орехова В.И. Опыт организации альгологической помощи пациентам с головной болью в Витебской области. Боль 2008; 3: 41—46.
14. Осипова В.В. Противомигренозные средства. В кн.: Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 203—212.
15. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России. Вестн. семейной медицины 2010; 2: 8—18.
16. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое руководство. М: ПАГРИ-Принт, 2007.
17. Табеева Г.Р., Вознесенская Т.Г., Осипова В.В. и др. Распространенность первичных головных болей в Российской Федерации. Пилотное исследование. В сб.: Мат-лы Российской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль — 2007». М., 2007: 38—42.

18. *Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А.* Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли. Казанский мед. журн. 2008; 4: 427–431.
19. *Яхно Н.Н.* Головная боль как медицинская проблема. В сб.: Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль – 2007». М., 2008: 168.
20. *Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В.* Головная боль. М.: Ремедиум, 2000.
21. American Academy of Neurology. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. Neurology 1995; 45: 1411–1413.
22. American Academy of Neurology. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurological examinations. Neurology 1994; 44: 1353–1354.
23. *Antonaci F.* Guidelines for the organization of headache education in Europe: the headache school. Funct. Neurol. 2005; 20: 89–93.
24. *Ayzenberg I., Cernysh M., Osipova V. et al.* Population-based survey of primary headache disorders in Russia: validation of questionnaire and methodology. Cephalalgia 2009; 29 (Suppl.1): 160.
25. *Ayzenberg Z., Katsarava M., Chernysh A. et al.* Countrywide population-based survey in Russia reveals high prevalence of chronic daily headache and its association with low socioeconomic status. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 3.
26. European principles of management of common headache disorders in primary care. J. Headache Pain 2007; 8: 1.
27. *Evans R.W.* Diagnostic testing for headaches. Med. Clin. North Am. 2001; 85: 865–885.
28. *Evans R.W.* The evaluation of headaches. In: Diagnostic testing in neurology (ed. by R.W. Evans). Philadelphia: WB Saunders, 1999: 1–18.
29. *Gerber W.D., Antonaci F.* Directory of the European Headache Centres & Yellow Pages. Pavia: EDIMES, 2000: 1–192.
30. Headache Classification Committee of the International Headache Society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8: 1–96.
31. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24: 1–232.
32. *Lipton R.B., Scher A.I., Kolodner K. et al.* Migraine in the United States. Epidemiology and patterns of health care use. Neurology 2002; 58: 885–894.
33. *Moldovanu I., Odobescu S., Craciun C.* Medication overuse in Moldova. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors. Cephalalgia 2008; 28: 1229–1233.
34. *Moldovanu I., Pavlic G., Odobescu S. et al.* The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. Cephalalgia 2007; 27: 673.
35. *Olesen J., Tfelt-Hensen P., Welch K.M.A. (eds).* The headaches, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
36. *Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J.* Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. J. Clin. Epidemiol. 1991; 44: 1147–1157.

Diagnostics of headache in Russia and post-Soviet countries: state of the problem and ways for its solution

V.V. Osipova, Yu.E. Azimova, G.R. Tabeeva, S.A. Tarasova, A.V. Amelin, I.V. Kutsemelov, I.V. Moldovanu, S.S. Odobescu, G.I. Naumova

*1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;
Center for pain treatment, Regional clinical hospital named after M.I. Kalinin (Samara);
St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov;
Rostov State Medical University (Rostov-on-Don);
Institute of Neurology and Neurosurgery (Kishinev, Moldova);
Regional diagnostic center (Vitebsk, Belarus)*

Key words: headache, diagnostics, classification, specialized care

The article prepared by a group of authors on the initiative of the Russian Headache Research Society (RHRS) is a result of the analysis of approaches to the diagnosis of headache used by neurologists and general practitioners in Russia and some post-Soviet countries. Common diagnostic mistakes and misinterpre-

tation of instrumental investigations results, as well as the reasons for erroneous treatment strategies in patients with headache are discussed. Practical steps focused on the improvement of headache diagnosis and treatment, as well as specialized care for headache patients are proposed.

Контактный адрес: Осипова Вера Валентиновна — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. 119021 Москва, ул. Россолимо, д. 11. Тел.: +7 (499) 248-69-44, факс: +7 (499) 248-63-64, e-mail: osipova_v@mail.ru;

Азимова Ю.Э. — науч. сотр. отдела неврологии и клин. нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Табеева Г.Р. — зав. отделом неврологии и клин. нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Тарасова С.А. — директор Центра лечения боли областной клинической больницы им. М.И. Калинина (Самара);

Амелин А.В. — проф. каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Куцемолов И.Б. — зав. неврол. отд. МЛПУЗ «Городская больница № 6», асс. каф. неврологии и нейрохирургии Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону);

Молдовану И.В. — директор Института неврологии и нейрохирургии (Кишинев);

Одобеску С.С. — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лабораторией функциональной неврологии Института неврологии и нейрохирургии (Кишинев);

Наумова Г.И. — зав. Центром пароксизмальных состояний Витебского областного диагностического центра (Витебск).

Роль транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике шейной спондилогенной миелопатии

М.А. Хить, С.С. Никитин, А.О. Гуша

ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН;

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН;

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В работе оценено значение основных параметров транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при стенозе шейного отдела позвоночного канала, подтвержденном данными МРТ. Обследовано 42 пациента (26 мужчин, 16 женщин, средний возраст $49 \pm 7,4$ лет), в контрольную группу вошли 9 мужчин и 7 женщин (средний возраст $44 \pm 2,1$ лет). Для оценки неврологического статуса использовали шкалу миелопатического синдрома Японской Ортопедической Ассоциации (ЮА). Показано, что наиболее информативными параметрами вызванного моторного ответа (ВМО) на ранней стадии шейной спондилогенной миелопатии, даже при отсутствии изменений на МРТ и нормальном значении времени центрального моторного проведения (ВЦМП), являются длительность и полифазия коркового ВМО. Увеличение ВЦМП наблюдается при протяженном стенозе позвоночного канала. ТМС может рассматриваться как надежный инструмент в оценке функционального состояния субклинической и клинически очевидной компрессии спинного мозга.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала, шейная спондилогенная миелопатия, транскраниальная магнитная стимуляция

Шейная спондилогенная миелопатия (ШСМ) является результатом сдавления спинного мозга дегенеративно измененными структурами позвоночника и проявляется симптоматикой со стороны компримированных пирамидных трактов и задних столбов спинного мозга на соответствующем сегментарном уровне. Современное развитие методов МРТ значительно расширило возможности раннего выявления ШСМ. Однако вариабельные нейровизуализационные изменения не всегда соответствуют степени неврологического дефицита, что затрудняет принятие решения об оперативном лечении. Особые сложности обоснования раннего нейрохирургического вмешательства возникают, когда по данным МРТ еще нет компрессии структур спинного мозга, но уже имеется воздействие на дуральный мешок. В этих ситуациях дополнительное нейрофизиологическое исследование оказывает существенную помощь в оценке состояния пациента.

Наиболее информативным является определение проводящей функции кортикоспинального тракта (КСТ) и параметров вызванных моторных ответов при транскраниальной магнитной стимуляции. ТМС позволяет неинвазивно определить ВЦМП, а также изменения основных параметров ВМО. Выявлена корреляция между дегенеративными изменениями шейного отдела позвоночника и увеличением ВЦМП. Некоторые авторы отдают предпочтение методике ТМС, обладающей большей чувствительностью по сравнению с соматосенсорными вызванными потенциалами, при обследовании пациентов с ШСМ. Нейрофизиологические исследования в ряде случаев позволяют обнаружить субклинические и доклинические функциональные нарушения КСТ. Следует отметить, что в большинстве исследований при ШСМ оценивалось ВЦМП у лиц, имевших только один уровень компрессии, подтвержденный данными МРТ.

Цель работы – оценить информативность основных параметров коркового ВМО и функциональное состояние моторных проводящих путей спинного мозга методом ТМС у больных, направленных на хирургическое лечение по поводу ШСМ и имевших разную выраженность и протяженность дегенеративно-дистрофических изменений по данным МРТ.

Пациенты и методы исследования

Нами обследованы 42 пациента (26 мужчин и 16 женщин, средний возраст $49 \pm 7,4$ лет), направленных на хирургическое лечение в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с диагнозом ШСМ. Для объективизации дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника всем пациентам было выполнено МРТ-исследование в сагиттальной и аксиальной проекциях в режимах T1, T2, Flair (напряжение магнитного поля не менее 1 Тл).

Функциональное состояние эфферентных моторных путей спинного мозга на шейном уровне оценивалось с помощью ТМС по стандартной методике. При отведении с *m. abductor pollicis* ВЦМП определялось как разница латентностей коркового и сегментарного ВМО. Также измеряли амплитуду, длительность и число фаз коркового ВМО. Регистрацию проводили с обеих сторон на 8-канальном электромиографе Nicolet (фирма Viking Select, США), сопряженного с магнитным стимулятором MagPRO (фирма Medtronic, Дания). Для получения адекватных ВМО во всех случаях использовался стимул переменного магнитного поля 100% от максимального выхода мощности магнитного стимулятора; ВМО регистрировали стандартными накожными электродами с мышц-мишеней кисти.

С целью оценки неврологического статуса в предоперационном периоде использовалась общепринятая балльная

шкала миелопатического синдрома JOA, при которой максимальному числу баллов соответствовало нормальное состояние, а минимальному – наибольшая выраженность неврологического дефицита. В качестве группы контроля по аналогичному протоколу обследованы 16 здоровых испытуемых (9 мужчин и 7 женщин, средний возраст $44 \pm 2,1$ лет).

Для обработки полученных данных применялся пакет статистических программ «Statistica» с использованием непараметрических методов: U – критерий Манна-Уитни, T – критерий Вилкоксона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

MPT-исследование шейного отдела выявило наличие одного уровня компрессии спинного мозга у 26 пациентов (C5–C6), двух уровней – у 6 (C5–C7 – 2 случая и C4–C6 – 4), а 10 пациентов имели три и более уровней компрессии (C4–C7 – 6 случаев и C3–C7 – 4).

Нейрофизиологическое обследование выявило нормальные показатели ВЦМП с обеих сторон у 8 пациентов и его увеличение у 34 пациентов, при этом в двух случаях отклонение от нормы выявлено только с одной стороны. Это потребовало сопоставления данных нейровизуализации с результатами нейрофизиологического исследования (табл. 1). Проведенное сопоставление показало, что 7 чел. с нормальными значениями ВЦМП с обеих сторон имели один уровень компрессии (C5–C6), и только в одном случае при норме ВЦМП имели место два уровня компрессии (C4–C6).

У 13 пациентов ВЦМП было увеличено при одном уровне компрессии. При компрессии на двух, трех и более уровнях ВЦМП было увеличено у 21 чел. Особый интерес представляют пациенты, у которых при наличии очевидных признаков сужения спинно-мозгового канала по данным MPT не выявлялось увеличение ВЦМП (табл. 1). Индивидуальный анализ показал, что во всех случаях с нормальными значениями ВЦМП компрессия проявлялась воздействием на дуральный мешок и не распространялась на структуры спинного мозга (рис. 1). ТМС-исследование показало, что в этих случаях, независимо от нормальных значений ВЦМП, имеются изменения других нейрофизиологических параметров. Оказалось, что чаще всего изменениям подвержена длительность коркового ВМО и, в несколько меньшей степени, амплитуда. Так, увеличение временной дис-

персии отмечено в 71% при одном уровне компрессии и достигает 100% при двух и более уровнях компрессии. Амплитуда коркового ВМО у тех же пациентов снижается в 64% случаев при одном уровне поражения и в 100% при двух уровнях поражения. Изменения формы ответа (псевдополифазия и полифазия) у лиц с нормальным ВЦМП с одним уровнем поражения встречались в 35% случаев и у всех пациентов с двумя уровнями компрессии. Таким образом, самым ранним нейрофизиологическим признаком ШСМ является временная дисперсия коркового ВМО, которая определяется неравномерным вовлечением отдельных аксонов КСТ на уровне сужения спинно-мозгового канала. Меньшее число случаев со сниженной амплитудой коркового ВМО при нормальном ВЦМП, вероятно, связано с тем, что необратимое повреждение или полный блок проведения и, соответственно, падение амплитуды встречается на более поздних этапах развития ШСМ. Об этом свидетельствует равная представленность изменений длительности и снижения амплитуды коркового ВМО у пациентов, имеющих один или более уровней компрессии, при обязательном увеличении ВЦМП. У этих же пациентов по сравнению с больными, имеющими нормальные показатели ВЦМП, отмечается увеличение полифазии до 54–86% случаев (табл. 1).

Сравнительный анализ протяженности компрессии спинного мозга и степени дисфункции КСТ, проявляющейся увеличением ВЦМП, выявил статистически значимые различия по критерию Манна–Уитни между группами пациентов, имеющих один, два и более двух уровней компрессии (1-я и 2-я группы: $U=65,4$, $p=0,002$; 1-я и 3-я группы:

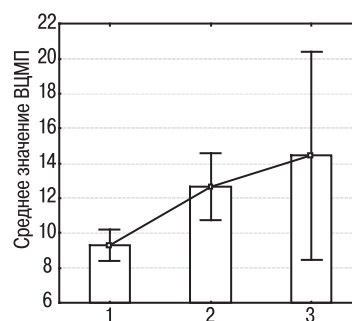


рис. 1: Среднее значение ВЦМП в зависимости от протяженности компрессии спинного мозга.

1 – один уровень компрессии, 2 – два уровня компрессии, 3 – три и более уровней компрессии.

таблица 1: Взаимосвязь протяженности компрессии спинного мозга и параметров ТМС у пациентов с ШСМ.

Уровни ком- прес- сии	ВЦМП в норме, n =16 (%)							ВЦМП увеличено, n =68 (%)								Контроль, n =32 (%)							
	ВЦМП	Корковый ВМО						ВЦМП	Корковый ВМО						ВЦМП	Корковый ВМО							
		Амп		Длит		Полифазия			Амп		Длит		Полифазия			Амп		Длит		Полифазия			
		N	N	<N	N	>N	нет	да	N	>N	N	<N	N	>N	нет	да	N	N	<N	N	>N	нет	да
Нет	–	–	–	–	–	–	–	0	0	0	0	0	0	0	0	32 (100)	32 (100)	0	32 (100)	0	32 (100)	0	
1	14 (100)	5 (35)	9 (64)	4 (28)	10 (71)	9 (64)	5 (35)	2 (7)	26 (93)	2 (5)	35 (95)	10 (27)	27 (72)	17 (45)	20 (54)	–	–	–	–	–	–	–	
2	2 (100)	0	2 (100)	0	2 (10)	0	2 (100)	0 (0)	10 (100)	2 (20)	8 (80)	2 (20)	8 (80)	3 (30)	7 (70)	–	–	–	–	–	–	–	
≥3	–	–	–	–	–	–	–	0	30 (100)	0 (0)	30 (100)	2 (6)	28 (93)	4 (12)	26 (86)	–	–	–	–	–	–	–	

Примечание: приведены данные при исследовании правой и левой стороны, т.е. два исследования для каждого пациента: n – число исследований; N – норма; Амп – амплитуда; Длит – длительность.

таблица 2: Средние значения параметров ТМС у пациентов с ШСМ в зависимости от тяжести заболевания.

Степень ШСМ	Балл по шкале JOA	Длительность коркового ВМО, мс		Амплитуда коркового ВМО, мВ		ВЦМП, мс	
		D	S	D	S	D	S
Тяжелая	6-9	16,3±9,5	15,7±8,9	0,5±0,4	0,3±0,3	13,3±3,4	15,8±5,1
Умеренная	10-12	15,2±8,9	14,1±8,1	1,2±0,9	0,7±0,7	11,8±4,1	13,4±5,5
Легкая	13-16	9,9±4,1	9,2±3,7	1,9±1,6	1,9±1,6	8,8±2,0	9,5±2,0

$U=24,5$, $p=0,03$). Таким образом, чем протяженнее компрессия, тем более пролонгировано ВЦМП (рис. 1).

В зависимости от тяжести миелопатии по шкале JOA были выделены три группы: пациенты с тяжелой ШСМ (6–9 баллов) – 7 чел.; пациенты с умеренной ШСМ (10–12 баллов) – 15 чел. и пациенты с легкой миелопатией (13–16 баллов) – 20 чел. Средние значения основных анализируемых ТМС-параметров, характеризующих функциональное состояние КСТ в зависимости от рассматриваемой тяжести миелопатии, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, имеется обратная зависимость между степенью тяжести миелопатии по шкале JOA, длительностью коркового ВМО и ВЦМП и прямая зависимость между тяжестью миелопатии и амплитудой коркового ВМО. Был проведен корреляционный анализ между степенью тяжести миелопатии и вышеперечисленными параметрами функционального состояния КСТ. Ранговый корреляционный анализ Спирмена выявил статистически значимую и сильную обратную зависимость между значением ВЦМП и степенью тяжести миелопатии, определяемой по шкале JOA ($R=0,62$, $p<0,05$). Таким образом, чем тяжелее степень миелопатии, тем больше увеличивается ВЦМП (рис. 2).

Результаты проведенного исследования показывают, что у пациентов с ШСМ при проведении ТМС выявляются нейрофизиологические изменения всех основных анализируемых параметров. На основании полученных данных можно предположить определенную закономерность развития

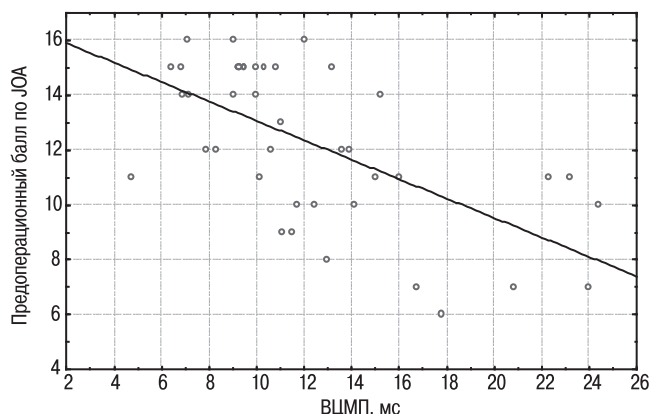


рис. 2: Степень изменения ВЦМП и тяжесть миелопатии по шкале JOA.

выявленных изменений. Так, в первую очередь на ранних этапах ШСМ, когда ВЦМП может быть в пределах границ нормы, отмечается увеличение общей длительности коркового ВМО. Дисперсия коркового ВМО свидетельствует о неравномерном поражении и, как следствие, нарушении проведения по отдельным аксонам КСТ. Дисперсия ответа и отсутствие блока проведения определяют падение амплитуды коркового ВМО, а также изменение его формы с появлением псевдополифазных и полифазных потенциалов (5 и более фаз). При увеличении протяженности компрессии отмечается падение проводящей способности КСТ, проявляющееся увеличением ВЦМП и коррелирующее как со степенью, так и протяженностью компрессии.

ТМС может быть рекомендована для выявления ранних функциональных нарушений КСТ и оправдывает необходимость консультации нейрохирурга при подозрении на ШСМ независимо от степени компрессии и ее протяженности. Для решения вопроса о выборе момента оперативного вмешательства необходимо проведение дополнительных исследований с оценкой динамики анализируемых ТМС-параметров у пациентов с минимальными проявлениями сужения спинно-мозгового канала на шейном уровне без очевидных признаков воздействия на структуры спинного мозга.

Список литературы

1. Гуца А.О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
2. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей. М., 2006.
3. Никитин С.С., Куренков А.Л. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
4. Baptiste D.C., Fehlings M.G. Pathophysiology of cervical myelopathy. Spine J. 2006; 6 (Supl.): 190S–197S.
5. Kaneko K., Taguchi T., Morita H. et al. Mechanism of prolonged central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. Clin Neurophysiol. 2001; 112: 1035–1040.
6. Kurokawa R., Murata H., Ogino M. et al. Altered blood flow distribution in the rat spinal cord under chronic compression. Spine 2011; 36: 1006–1009.

7. Lo Y.L. How has electrophysiology changed the management of cervical spondylotic myelopathy? Eur. J. Neurol. 2008; 15: 781–786.
8. Lo Y.L., Chan L.L., Lim W. et al. Systematic correlation of transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging in cervical spondylotic myelopathy. Spine 2004; 29: 1137–1145.
9. Nakanishi K., Tanaka N., Fujiwara Y. et al. Corticospinal tract conduction block results in the prolongation of central motor conduction time in compressive cervical myelopathy. Clin. Neurophysiol. 2006; 117: 623–627.
10. Restuccia D., Valeriani M., Di Lazzaro V. et al. Somatosensory evoked potentials after multisegmental upper limb stimulation in diagnosis of cervical spondylotic myelopathy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57: 301–308.

Role of transcranial magnetic stimulation in cervical spondilotic myelopathy

M.A. Hit', S.S. Nikitin, A.O. Gushcha

*N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences;
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

Key words: cervical spine stenosis, cervical spondylotic myelopathy, transcranial magnetic stimulation

In the present paper, the significance of main parameters of transcranial magnetic stimulation (TMS) in cervical spine stenosis (CSS) confirmed by MRI was assessed. Forty two patients (26 men and 16 women, mean age 49 ± 7.4 years) and a control group comprising 9 men and 7 women (mean age 44 ± 2.1 years) were examined. The Japanese Orthopaedic Association (JOA) score was used for neurological assessment. It was shown that the

duration and polyphasy of MEP were the most informative parameters on the early stage of CSS, even in the absence of MRI changes and in normal values of the central motor conduction time (CMCT). Increase of CMCT was seen in extended SCS. TMS may be regarded as a valuable tool in the assessment of functional state of subclinical and clinically evident cervical spondylotic myelopathy.

Контактный адрес: Гуца Артем Олегович — докт. мед. наук, зав. IV нейрохирургическим отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-19; e-mail: in-4ns@yandex.ru;

Хить М.А. — науч. сотр. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН;

Никитин С.С. — гл. науч. сотр. лаб. нейрофизиологии ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН.

Модифицирующий эффект метода темпоритмовой коррекции ходьбы при болезни Паркинсона

Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Цель исследования — оценка эффективности метода темпоритмовой коррекции (ТРК) ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) в отношении основной двигательной симптоматики заболевания. В работе применялись: устройство для определения шагоскоростных показателей человека, разработанный авторами метод ТРК ходьбы, опросник качества жизни больных с БП (PDQ-39). Выявлено, что метод ТРК позволяет улучшить ходьбу пациентов с БП, повысить качество их жизни, снизить фармакоэкономические затраты на лечение. Высказывается предположение о нейропротекторном эффекте метода ТРК в связи с увеличением интервала между последовательными стадиями БП, а также более поздним появлением новых симптомов болезни у пациентов, получивших соответствующие курсы лечения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нарушения ходьбы, темпо-ритмовая коррекция, качество жизни, нейропротекция

Больлезнь Паркинсона — одно из наиболее распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний, которым страдают более 4 млн чел. [4]. Лечение БП остается преимущественно симптоматическим, и вопрос о замедлении темпа появления новых симптомов (модификация течения заболевания) является на сегодня чрезвычайно актуальным [8].

Одним из наиболее значимых двигательных нарушений у больных с БП является нарушение ходьбы [5, 13]. Именно выраженностью указанных нарушений в решающей степени определяется тяжесть состояния больного БП и качество его жизни. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние годы, делается вывод о том, что нарушение ходьбы представляет собой самостоятельное проявление БП, которое имеет особый патогенез, требует специфического подхода в лечении и, по-видимому, может считаться пятым кардинальным признаком паркинсонизма наряду с гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральными расстройствами [1, 7, 9, 10, 12, 14–16].

Важный в практическом отношении вопрос лечения и немедикаментозной коррекции нарушений ходьбы при БП и сосудистом паркинсонизме остается нерешенным, что связано с недостатком знаний о патогенезе и нейрохимическом субстрате изменений походки при данных состояниях [19, 20]. На ранних стадиях БП могут быть эффективны различные противопаркинсонические средства, поскольку на данном этапе нарушения ходьбы преимущественно обусловлены ригидностью и гипокинезией [2, 3, 9–14, 17]. Однако по мере прогрессирования заболевания нарушения ходьбы в большей степени начинают определяться постуральными расстройствами. При этом ни один из противопаркинсонических препаратов не имеет достоверного влияния на это симптом БП [7, 12, 14]. Что касается сосудистого паркинсонизма, то здесь ситуация осложняется еще и неэффективностью леводопы в большинстве случаев [6, 12, 17, 18].

Таким образом, в современной неврологии разработка и оценка эффектов новых методов физической коррекции ходьбы у пациентов с БП являются чрезвычайно актуальными и востребованными.

Пациенты и методы исследования

В работе применялся оригинальный способ лечения нарушений ходьбы при паркинсонизме (патент на изобретение № 2281695, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20 августа 2006 г.), заключающийся в использовании темпоритмовой коррекции ходьбы пациентов. Воздействие данной реабилитационной технологии можно связать с мобилизацией дополнительных пластических механизмов в виде коркового контроля ходьбы и перехода движения на новый организационный уровень. Для этой цели пациенту предлагается синхронизировать свой шаг с индивидуально подобранным для него звуковым сигналом [11].

Нами были отобраны 180 больных БП, в т.ч. 90 пациентов со 2-й стадией по функциональной шкале Хен—Яра и 90 — с 3-й стадией заболевания. Пациенты имели акинетико-ригидную (преимущественно) и смешанную формы БП и методом стратификационной рандомизации были распределены на следующие группы:

1 группа — 30 больных с БП, 2-й стадией по Хен—Яру (БП-2), в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст $62,0 \pm 5,8$ лет), 18 мужчин и 12 женщин, которым одновременно проводились оптимизация фармакотерапии и метод ТРК ходьбы в течение 21 дня. В последующем на протяжении 6 месяцев при неизменной схеме приема препаратов продолжалось использование метода ТРК ходьбы.

2 группа — 30 больных с БП, 2-й стадией по Хен—Яру, в возрасте от 55 до 75 лет ($62,8 \pm 6,0$), 18 мужчин и 12 женщин, которым в течение 21 дня проводилась только оптимизация фармакотерапии, после которой схема приема препаратов не менялась. С 22-го дня на протяжении последующих 6 месяцев использовался метод ТРК ходьбы.

3 группа — 30 больных с БП, 2-й стадией по Хен—Яру, в возрасте от 55 до 75 лет ($63,0 \pm 5,9$), 18 мужчин и 12 женщин, которым проводилась только оптимизация фармакотерапии в течение 21 дня, а далее на протяжении последующих 6 месяцев терапия не менялась. Метод ТРК ходьбы в данной группе не применялся (группа сравнения относительно групп 1 и 2).

Аналогично были распределены больные БП с 3-й стадией по функциональной шкале Хен–Яра (БП-3):

4 группа – 30 больных БП-3 в возрасте от 55 до 75 лет ($65,2 \pm 6,0$), 18 мужчин и 12 женщин, которым одновременно проводилась оптимизация фармакотерапии и метод ТРК ходьбы в течение 21 дня. В последующем, на протяжении 6 месяцев при неизменной схеме приема препаратов продолжалось использование метода ТРК ходьбы.

5 группа – 30 больных БП-3 в возрасте от 55 до 75 лет ($66,0 \pm 5,7$), 18 мужчин и 12 женщин, которым в течение 21 дня проводилась только оптимизация фармакотерапии, после которой схема приема препаратов не менялась. С 22-го дня на протяжении последующих 6 месяцев использовался метод ТРК ходьбы.

6 группа – 30 больных БП-3 в возрасте от 55 до 75 лет ($65,4 \pm 5,7$), 18 мужчин и 12 женщин, которым проводилась только оптимизация фармакотерапии в течение 21 дня, а далее на протяжении последующих 6 месяцев терапия не менялась. Метод ТРК ходьбы в данной группе не применялся.

Для объективизации параметров ходьбы нами совместно с опытно-конструкторским бюро Горно-химического комбината г. Железнодорожского Красноярского края была создана специальная установка – «Устройство для определения шагоскоростных характеристик человека» (УОШХЧ) (патент на изобретение № 2321345, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 10.04.2008). С помощью указанного устройства анализировали следующие параметры ходьбы:

1. Средняя длина шага (СДШ) испытуемого – автоматически рассчитывалась компьютерной программой УОШХЧ на основании суммирования всех длин шага испытуемого, кроме двух первых и двух последних, и последующего деления суммы длин шагов на число учтенных шагов.
2. Для облегчения клинической интерпретации исследования возникла необходимость введения дополнительного расчетного параметра, позволяющего сопоставить результаты у разных испытуемых. В связи с этим был введен коэффициент вариабельности шага (КВШ), вычисляемый по формуле:

$$КВШ = \frac{\text{максимальная длина шага} - \text{минимальная длина шага}}{\text{средняя длина шага}}$$

3. Дополнительно был введен еще один относительный показатель – индивидуальный коэффициент стандартного отклонения (ИКСО), вычисляемый по формуле:

$$ИКСО = \frac{\text{стандартное отклонение средней длины шага}}{\text{средняя длина шага}}$$

Сравнительную оценку степени нарушений ходьбы при БП и эффективности проводимой терапии проводили с помощью Шкалы нарушений ходьбы и равновесия (GABS – Gait and Balance Scale) (Thomas et al., 2004).

С целью определения влияния нарушений походки и динамики ее восстановления на качество жизни больных БП мы в процессе исследования использовали опросник качества жизни больных с БП (PDQ-39) (de Boer, 1996).

В ходе исследования проводилась коррекция терапии в течение 21 дня. При этом в соответствии с современной концепцией лечения БП противопаркинсонические препараты назначались, отменялись или заменялись. Осуществлялся подбор суточной и разовой доз, режим дозирования. По прошествии 21 дня и до истечения 6 месяцев коррекция доз не проводилась.

Для проверки различимости выделенных групп осуществлялось построение автоматической классификации и проверка статистической разделимости классов (групп) больных, сформированных по клиническим признакам. Построение автоматической классификации проводилось с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Результаты терапии больных с БП (2-я стадия)

В результате проведенного исследования было установлено, что метод ТРК, использованный в схемах лечения больных БП на 2-й стадии по функциональной шкале Хен–Яра (БП-2), показал более высокую эффективность в восстановлении походки в сравнении с применением только стратегии оптимизации схем фармакологического лечения. Как видно на рис. 1 и 2, положительная динамика показателей ходьбы (СДШ, КВШ, СО, ИКСО) многократно превосходила таковые у больных с БП, находящихся только на консервативной терапии.

Полученные данные восстановления походки доказали необходимость более раннего подключения метода ТРК в программу терапии больных с БП-2. Так, спустя 42 дня от начала терапии, прирост по СДШ в 1-й группе больных превысил таковой во 2-й группе в 2,44 раза и в 3-й группе – в 3,6 раза (рис. 1). Аналогичная динамика в плане снижения показателей КВШ и ИКСО прослеживается и по анализу вариабельности шага (рис. 2).

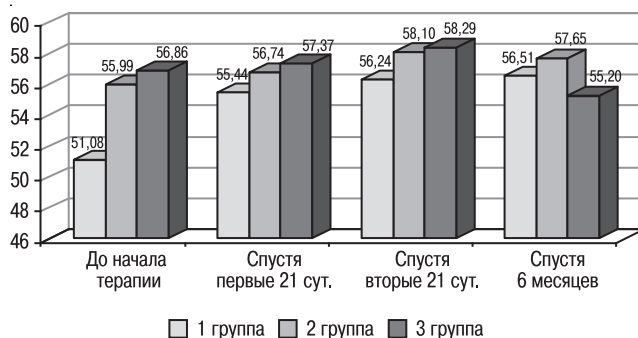


рис. 1: Средняя длина шага в группах 1–3 в динамике (см).

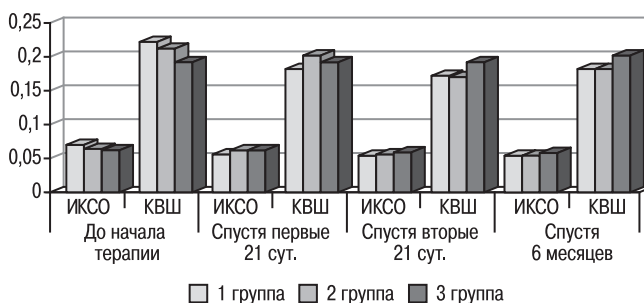


рис. 2: Средние значения КВШ и ИКСО в группах 1–3 в динамике.

С целью закрепления эффекта проведенного курса восстановления каждому пациенту выдавалась аудиокассета с записью индивидуального ритма звуковой стимуляции, которую больные уже использовали при ходьбе в амбулаторных условиях (ходьба по квартире, при прогулках на улице), прибегая к помощи портативного аудиоплеера, флешплеера или созданного устройства для тренировки ходьбы. Указанная практика исходила из того факта, что эффект восстановления походки быстро угасал при самостоятельной ходьбе пациентов в произвольном темпе, т.е. без подкрепления экзогенной аудиостимуляции. Пациент «сбивался» на свой патологический паттерн ходьбы, характерный для БП (например, «семенящая походка»). Видимо, в некоторой степени именно с этим явлением, а также с неизбежным прогрессированием БП, связано небольшое снижение СДШ во 2-й группе пациентов с 58,10 до 57,65 см и увеличение КВШ в 1-й (с 0,17 до 0,18) и 2-й (с 0,17 до 0,18) группах пациентов, когда больные, спустя 42 дня наблюдения, переводились до окончания исследования на амбулаторный режим с обращением «по требованию» (6 месяцев) (рис. 1, 2).

Для анализа полной картины лечения, которая в целом имела устойчивую положительную динамику, необходимо подчеркнуть, что схема фармакологического лечения по истечении 21 дня лечения не менялась до окончания исследования (6 месяцев) во всех группах больных, тем более что для 3-й группы (только оптимизированная фармакотерапия) в том же временном интервале СДШ уменьшилась еще более значительно (с 58,29 до 55,20 см), а КВШ вырос с 0,19 до 0,20 (рис. 1, 2).

Полученные результаты говорят о низком влиянии антипаркинсонических препаратов на походку пациентов. Результаты проверки различимости групп больных с БП на 2-й функциональной стадии с разными схемами лечения достоверно показали, что с использованием метода ТРК в схемах лечения пациентов эффективнее восстанавливается ходьба больных: это в большей степени отражают параметры оценки вариабельности шага КВШ, ИКСО и (в несколько меньшей степени) СДШ.

Анализ параметров GABS и PDQ-39 не показал достоверных результатов, что, вероятно, связано как с низкой чувствительностью данных шкал (GABS) к изменениям походки на 2-й стадии БП, так и с тем, что на данной стадии нарушения ходьбы еще не достигают значительной степени влияния на качество жизни пациентов (PDQ-39) (рис. 3). Фармакоэкономический эффект от использования метода ТРК в схемах лечения больных с БП-2 подтверждается ощутимым снижением расходов на антипаркинсо-

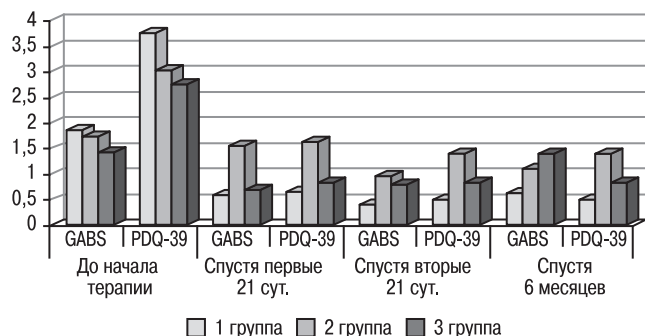


рис. 3: Средние значения по шкале GABS (пп. 2, 3, 15, 16, 17) и опроснику PDQ-39 (пп. 4–8) в группах 1–3 в динамике (баллы).

нические препараты в тех группах, где метод ТРК применялся. Так, в 1-й группе больных расходы на одного пациента в рамках дополнительного лекарственного обеспечения составили 536,63 руб. в месяц, в то время как во 2-й и 3-й группах – 563,24 руб. в месяц и 685,91 руб. в месяц, соответственно.

Результаты терапии больных БП (3-я стадия)

Нарушения ходьбы у пациентов с БП на 3-й стадии по функциональной шкале Хен–Яра (БП-3) по сравнению со 2-й стадией оказались более значимыми как в плане объективных показателей походки (СДШ – $37,5 \pm 6,0$ см; КВШ – $0,512 \pm 0,07$), так и в плане их влияния на степень самообслуживания и качество жизни (GABS – $7,39 \pm 3,33$; PDQ – $9,13 \pm 3,9$). В связи с этим значимость задачи восстановления ходьбы у данной категории пациентов многократно увеличивается (рис. 4–6). Четкий положительный эффект в результате применения в схемах лечения больных с БП-3 метода ТРК ходьбы позволяет говорить о необходимости включения данного метода в лечебно-реабилитационные мероприятия на 3-й стадии заболевания. Так, у некоторых

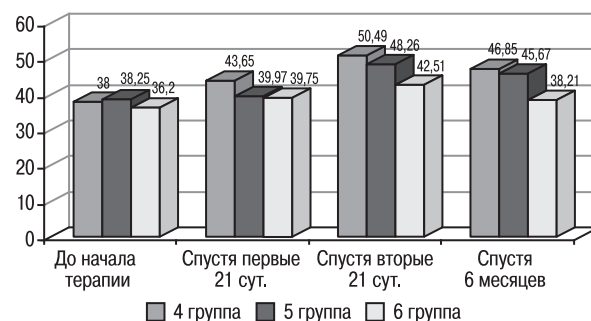


рис. 4: Средняя длина шага в группах 4–6 в динамике (см).

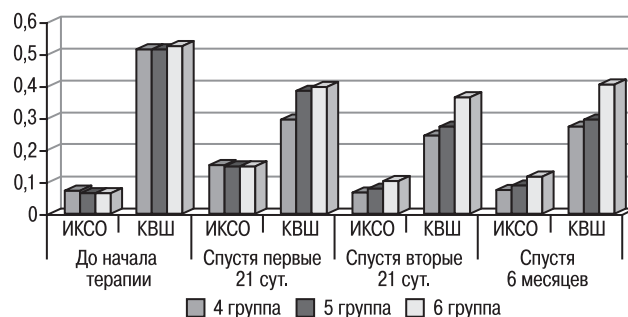


рис. 5: Средние значения КВШ и ИКСО в группах 4–6 в динамике.

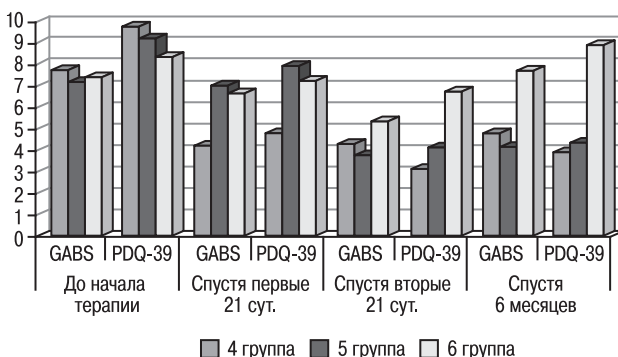


рис. 6: Средний балл по шкале GABS (пп. 2, 3, 15, 16, 17) и опроснику PDQ-39 (пп. 4–8) в группах 4–6 в динамике (баллы).

пациентов с БП-3 эффект от применения метода ТРК в отношении походки был сравним с «драматическим» действием на моторику леводопы-препаратов.

По нашему мнению, полученные результаты могут быть объяснены с позиций усиления коркового контроля ходьбы с вовлечением различных двигательных синергий. Именно этим механизм воздействия метода ТРК [11] может объяснить позитивные изменения формулы шага у больных с БП, которые на 3-й функциональной стадии были визуально и объективно более ощутимы как в плане увеличения длины шага (в ряде случаев она возрастала в 1,5–2 раза), так и в плане уменьшения его вариабельности. Необходимо отметить в этой связи, что диапазон частот звуковых сигналов, используемый в коррекции походки больных с БП-2, составлял от 85 до 95 сигналов в минуту, а у больных с БП-3 – 70–90. Эти результаты также могут говорить о снижении шагоскоростных возможностей больных БП по мере прогрессирования заболевания.

Анализ различий между группами больных с 3-й функциональной стадией БП, применявших разные схемы лечения, убедительно показал, что с использованием метода ТРК в схемах терапии пациентов походка восстанавливается эффективнее, что отражается в динамике всех используемых параметров инструментальной оценки ходьбы (СДШ, КВШ, ИКСО, СО) (рис. 4, 5).

Стойкая положительная динамика показателей походки у пациентов с БП-3 к 42-му дню терапии (4-я группа больных) на фоне применения в схемах лечения метода ТРК позволяет выдвинуть гипотезу о замедлении скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса в результате использования данного метода. Действительно, полученные результаты у данной категории пациентов с БП-3 (СДШ и КВШ достигали значений 50,49 и 0,24 соответственно) оказались сопоставимы с таковыми у больных с БП-2 из 2-й группы до лечения (СДШ – 51,08, КВШ – 0,22). Данные результаты подтверждаются многочисленными наблюдениями за пациентами, которые используют методику ТРК ходьбы уже в течение 5–7 лет, что позволяет им не форсировать повышение доз антипаркинсонических

препаратов. Таким образом, увеличивается интервал между стадиями БП, отодвигаются как сроки появления новых симптомов, так и возможные побочные эффекты высоких доз лекарственных средств.

Проведенное исследование показало эффективность более раннего подключения метода ТРК в схемы лечения больных с БП на 3-й функциональной стадии. Это особенно значимый результат, поскольку именно на данной стадии отчетливо нарастает постуральная неустойчивость, негативно влияющая на походку, качество жизни пациентов и традиционно плохо поддающаяся лечению антипаркинсоническими препаратами.

Отдельного внимания заслуживает обсуждение отдаленных результатов воздействия ТРК в процессе исследования. На этапе окончания работы (по прошествии 6 месяцев) во всех группах имело место некоторое ухудшение основных изучаемых показателей в сравнении с 42-м днем. Такое снижение эффективности, в долгосрочном плане, наблюдается в многочисленных сообщениях, посвященных изучению эффективности тех или иных методов лечения БП. Однако наблюдавшееся ухудшение в 6-й группе (только оптимизированная фармакотерапия) было существенно более выраженным по сравнению с группами пациентов, у которых в схемах лечения дополнительно применялся метод ТРК ходьбы.

Фармакоэкономический эффект от использования в схемах лечения пациентов с БП-3 метода ТРК также чрезвычайно актуален. Средняя стоимость терапии у одного пациента в группах 4 и 5 (где использовался метод ТРК), составила 616,44 и 613,99 руб. в месяц соответственно, а в 6-й группе (без ТРК) – уже 771,97 руб. в месяц.

Таким образом, применение метода ТРК ходьбы у пациентов с БП может рассматриваться в качестве перспективного подхода, расширяющего возможности терапии двигательных нарушений при паркинсонизме и характеризующегося положительным социально-экономическим эффектом.

Список литературы

1. Антоненко Л.М., Дамулин И.В. Особенности нарушений равновесия и ходьбы при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии. Неврол. журн. 2005; 3: 41–50.
2. Артемьев Д.В. Современный подход к лечению начальных стадий болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 11: 55–59.
3. Артемьев Д.В. Эволюция дофаминэргической терапии болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 147–150.
4. Иллариошкин С.Н. Новый ингибитор МАО-В ризагилин – препарат для патогенетического и симптоматического лечения болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2008; 3: 7–12.
5. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. и др. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2003; 2: 36–42.
6. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 229–231.
7. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Влияние пирибедила (пронорана) на нарушения ходьбы при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 6: 38–43.
8. Литвиненко И.В., Одинок М.М. Можем ли мы повлиять на прогрессирование болезни Паркинсона? В сб.: Болезни движений: медицинские и социальные аспекты (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М., 2010: 125–131.
9. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 5: 32–38.
10. Ортель В.Х., Коршунов А.М. Лекарственная терапия болезни Паркинсона. Неврол. журн. 1997; 6: 4–8.
11. Похабов Д.В., Абрамов В.Г. Нарушение ходьбы при болезни Паркинсона и сосудистом паркинсонизме и их восстановление

методом темпоритмовой коррекции. Практич. неврол. и нейро-реабилитация 2006; 2: 9–15.

12. Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 162–170.

13. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.

14. Campbell F., Ashburn A., Thomas P. et al. An exploratory study of the consistency of balance control and the mobility of people with Parkinson's disease (PD) between medication doses. Clin. Rehabil. 2003; 17: 318–324.

15. Hanakawa T., Katsumi Y., Fukuyama H. et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. A single photon emission computed tomography study. Brain 1999; 122: 1271–1282.

16. Morris M., Iansek R., McGinley J. et al. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: Evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. Mov. Disord. 2004; 20: 40–50.

17. Narabayashi H. Akinesia in parkinsonism – clinical and pharmacological analysis of parkinsonian symptoms. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. 1984; 139: 309–320.

18. Parkes J.D., Marsden C.D., Rees J.E. et al. Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia. Clinical features and response to levodopa. Q. J. Med. 1974; 43: 49–61.

19. Schaafsma J.D., Giladi N., Balash Y. et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. J. Neurol. Sci. 2003; 212: 47–53.

20. Zijlmans J.C.M., Katzenschlager R., Daniel S.E. et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 545–547.

A modifying effect of the method of tempo-rhythmic correction of gait in Parkinson's disease

D.V. Pohabov, V.G. Abramov, Yu.V. Nesterova

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

Key words: Parkinson's disease, gait disturbances, tempo-rhythmic correction, quality of life, neuroprotection

The study was aimed at evaluating effectiveness of the method of tempo-rhythmic correction (TRC) of gait in patients with Parkinson's disease (PD) in terms of main motor symptoms of the disorder. The following methods were used: a step-speed performance assessment device, a method of TRC of gait elaborated by our group, and a questionnaire of quality of life for patients with PD (PDQ-39). It was shown that the TRC

method could improve gait in PD patients, increase quality of their life and reduce the pharmaco-economic burden. We suggest the existence of a possible neuroprotective effect of the TRC method in view of increased intervals between consecutive stages of PD and later occurrence of new disease symptoms in patients undergoing respective courses of treatment.

Контактный адрес: Похабов Дмитрий Владимирович – докт. мед. наук, проф. кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ. 660049, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. Тел.: +7 (391) 257-93-34; факс: +7 (391) 257-93-34; e-mail: neurodmit@mail.ru;

Абрамов В.Г. – асс. каф. нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ;

Нестерова Ю.В. – асс. каф. нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ.

Современные этические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом

Е.В. Ивашкова, А.М. Петров, М.В. Вотивцева, Г.Г. Шкильнюк, И.Д. Столяров

ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург)

В статье представлены универсальные требования, предъявляемые к клиническим исследованиям лекарственных средств при рассеянном склерозе (РС). Рассмотрены принципы информированного согласия пациентов, разнообразные этические аспекты и возможные проблемы проведения клинических исследований у данной категории больных. Приводятся основные документы, регламентирующие проведение клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации.

Ключевые слова: клинические исследования, рассеянный склероз, этические аспекты

Лечение рассеянного склероза является одной из наиболее значимых социальных и клинических проблем современной неврологии. За последние 15 лет вошли в клиническую практику и стали «золотым стандартом» препараты бета-интерферонов и глатирамера ацетат, что заложило основу патогенетической терапии. Если ранее терапевтическая помощь пациентам с РС сводилась лишь к попыткам купирования обострений заболевания и проведению симптоматического лечения, то к настоящему времени появились пути воздействия на течение болезни.

Новый этап в патогенетическом лечении РС явился результатом проведения клинических исследований новых препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), с активным участием отечественных ученых. К настоящему времени созданы и в 2010 г. разрешены к применению в Российской Федерации новые ПИТРС иммуномодулирующего механизма действия и на основе моноклональных антител. Их применение вызывает значительное снижение частоты и выраженности обострений РС. Но по-прежнему одной из ключевых проблем лечения РС является создание новых препаратов, влияющие на ранние процессы нейродегенерации, воспаления и демиелинизации, а также предотвращающие прогрессирование инвалидизации [1].

В настоящее время в мире осуществляется разработка более 50 новых лекарственных средств для лечения РС. Многие из них обладают иммуномодулирующими свойствами, но есть в этом ряду и препараты с принципиально другими механизмами действия [1, 3, 4].

Существующий опыт создания новых препаратов, влияющих на аутоиммунный патологический процесс, свидетельствует о необходимости сбалансированной оценки прямого и побочного терапевтического эффекта, проведения специализированных исследований, расширяющих представления о патогенезе РС и других нейроиммунных заболеваний.

В течение последних лет специалисты ведущих центров Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Нижнего Новгорода, Казани, Самары, Новосибирска и других городов РФ наряду с центрами США и Западной Европы активно участвуют в работе по созданию новых лекарственных препаратов для лечения РС. Некоторая часть российских центров имеет сравнительно небольшой (до 5 лет) опыт работы по участию в клинических исследованиях, что вызывает необходимость выработки четкого представления об этических аспектах проведения этой работы.

Активное развитие научных знаний в области медицины, биологии, химии привело к революции в фармакологии: за последние 30 лет появилось 80% новых лекарственных препаратов (ЛП). При этом стоимость разработки каждого нового ЛП в 1976–2010 гг. выросла более чем в 10 раз и может составлять на сегодняшний день миллионы долларов США. Высокая стоимость разработки связана с количеством исследуемых потенциально активных субстанций (до 10 тыс.), большими временными затратами (от 5 до 30 лет и более, в среднем 10–15 лет), работой огромного числа различных специалистов, таких как врачи, химики, биологи, физиологи, фармакологи, специалисты по фармакокинетике, фармакоэкономисты, маркетингологи.

Необходимое требование к государственной регистрации нового ЛП – положительные результаты экспертизы. Данная экспертиза включает в себя: 1) экспертизу документов для получения разрешения на проведение клинического исследования препарата; 2) экспертизу качества ЛП и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения, осуществляемую после проведения клинического исследования; 3) этическую экспертизу возможности проведения клинического исследования ЛП [6].

До регистрации нового ЛП компания-разработчик должна провести несколько фаз его клинического исследования. Клинические исследования ЛП для медицинского применения проводятся в медицинских организациях, аккредит-

тованных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти [6]. Только после успешного проведения клинического исследования препарат регистрируется и поступает в продажу. Проведение исследования требуется для объективной оценки безопасности и эффективности нового метода лечения для больных, а также ожидаемых побочных эффектов.

Отсутствие ранее каких-либо нормативных актов или рекомендаций по этичности применения полученных новых препаратов у людей, несоблюдение этики проведения некоторых исследований ЛП послужило причиной многих трагедий. История знает трагические примеры из медицинской практики: 1941–1945 гг. — исследования на узниках концлагерей, обнародованные на Нюрнбергском процессе; 1950-е гг., США — попытка лечения шизофрении путем нейрохирургической операции лоботомии (итог — более 50 тыс. американцев, ставших глубокими инвалидами); 1930–1972 гг., США — исследование естественного течения сифилиса у негритянского населения (больным назначали плацебо, чтобы проследить, как протекает нелеченый сифилис); 1950–60-е гг., США, Европа — исследования на недееспособных пациентах (пожилых людях в приютах, психиатрических больницах). Более 10 тыс. детей в Европе родились с врожденными пороками после применения препарата талидомид у беременных женщин. Сегодня без соблюдения уже принятых норм проводятся исследования лекарства от ВИЧ-инфекции в африканских странах.

Все эти примеры явились предпосылками для разработки положений о *надлежащей клинической практике* (*Good Clinical Practice*), предотвращающей появление неэффективных и/или опасных ЛП.

В табл. 1 приведены основные современные документы, регламентирующие проведение клинических исследований ЛП в Российской Федерации. Отметим, что с 1 апреля 2006 г. российским исследователям надлежит использовать вместо ранее применяемых ссылок международных

стандартов соответствующий им национальный стандарт РФ (ГОСТ Р 52379-2005).

В последнее время роль клинических исследований возросла в связи с внедрением в практическое здравоохранение принципов доказательной медицины, главным из которых является принятие конкретных клинических решений для лечения пациента не столько на основе личного опыта врача, сколько исходя из строго доказанных научных данных контролируемых исследований. При этом в Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации врачей (параграф 16) подчеркнуто, что во всех случаях ответственность за пациента несет врач, но не сам пациент, несмотря на данное им информированное согласие (ИС) [7].

Этические проблемы занимают важное место в методологии клинических исследований ЛП. Каждое исследование имеет два уровня этических обязательств. С одной стороны, это обязательства перед пациентом (защита прав участников исследования, в т.ч. уязвимых), с другой — обязательства перед обществом (обеспечение создания лучшего метода лечения в настоящее время и в будущем). Поиск новых методов лечения, новых лекарственных форм происходил всегда. Однако высокая цель поиска нового метода или препарата для лечения не может оправдать неэтичные способы или средства ее достижения. Результаты клинических исследований ЛП, полученные с нарушением этических прав субъектов исследования, не могут быть использованы для принятия решения о выпуске нового ЛП.

Существуют универсальные этические принципы при проведении клинических исследований ЛП (табл. 2). При планировании клинических исследований ЛП необходимо соблюдение следующих требований:

- разработка и утверждение единого протокола исследования (дизайна, методологии, статистических аспектов, научного обоснования, сроков);

таблица 1: Основные документы, которыми должны руководствоваться исследователи при проведении клинических исследований лекарственных средств

1.	Конституция РФ
2.	Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005 (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст, дата введения — 1 апреля 2006 г.)
3.	Руководство по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice; GCP) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)
4.	Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях (пересмотр 2008 г.)
5.	Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.); Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 2 марта 1998 г., 20 декабря 1999 г., 2 декабря 2000 г., 10 января, 27 февраля, 30 июня 2003 г., 29 июня, 22 августа, 1, 29 декабря 2004 г., 7 марта 2005 г.)
6.	Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», глава 6

таблица 2: Общепринятые этические требования к клиническим исследованиям [9]

1.	Цель исследований	Должны приводить к улучшению здоровья и/или научных знаний
2.	Научная обоснованность	Должны быть строго научно и методически обоснованными
3.	Беспристрастный отбор участников исследования	Должен вестись согласно научным критериям и беспристрастной оценке пользы и риска, без учета выгоды, привилегий или уязвимости
4.	Благоприятный баланс соотношения пользы и риска	И при лечении, и при исследованиях риск должен быть максимально снижен, а потенциальная польза — максимально увеличена
5.	Независимое наблюдение	Независимые (анонимные) эксперты должны сформировать группу для наблюдения, утверждения, внесения поправок или прекращения исследования
6.	Предварительное информированное согласие	Перед включением в исследование его участники должны получить достаточно информации посредством ознакомления с добровольным информированным согласием
7.	Уважение к участникам исследования	Участникам исследования должны быть обеспечены анонимность, благополучие и возможность выйти из исследования по собственному желанию

- перед проведением исследования в учреждении должны быть получены разрешения на его проведение (в случае международных проектов требуется разрешение для каждой страны-участницы) от государственных органов (в настоящее время в России – Совет по этике, созданный приказом Минздравсоцразвития РФ от 31.08.2010);
- исследования могут проводиться только в медицинских организациях, аккредитованных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, который будет осуществлять государственный контроль и надзор при проведении исследования и в сфере обращения лекарственных средств;
- страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение исследования.

Совет по этике был создан Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации для этической экспертизы возможности проведения клинического исследования ЛП для медицинского применения в целях защиты жизни, здоровья и прав пациентов. В основные задачи Совета по этике входит проведение этической экспертизы документов, связанных с проведением клинического исследования ЛП для медицинского применения, а также выдача заключения об этической обоснованности возможности или невозможности проведения исследования. Состав Совета по этике формируется из представителей медицинских, научных организаций, образовательных учреждений высшего профессионального образования, а также представителей общественных и религиозных организаций и средств массовой информации [5].

Привлечение людей/пациентов в качестве субъектов клинического исследования налагает на специалистов, проводящих исследование, соблюдение определенных этических обязательств:

- добровольность участия пациентов и волонтеров в исследовании;
- обязательное подтверждение согласия на участие в исследовании – подписание участником исследования ИС;
- информирование участника исследования не только о возможной пользе, но и о риске для его здоровья;
- информирование пациента об альтернативных способах лечения;
- возможность отказа от участия в исследовании с гарантированным сохранением квалифицированной медицинской помощи;
- страхование здоровья пациентов, участвующих в клиническом исследовании ЛП.

Первостепенное значение для защиты прав участников клинических исследований ЛП и обеспечения их безопасности имеет выполнение двух условий:

- получение одобрения проведения исследования Советом по этике;
- получение/подписание ИС.

Информированное согласие (табл. 3) – документ, в котором пациент подтверждает свое добровольное участие в конкретном исследовании. ИС должно быть подписано и датировано лично пациентом, и только в случае невозможности сделать это им – его законным представителем.

Ознакомление с ИС должно происходить не только при включении пациента в исследование, но и в моменты изме-

таблица 3: Основные принципы ИС [2]

Испытуемый информирован:	Испытуемый понимает, что:
• о целях исследования; • о методах исследования; • о лекарственных средствах и режиме лечения; • об имеющемся альтернативном лечении; • о потенциальных пользе и риске, а также возможном дискомфорте	• согласие дается добровольно; • согласие не может быть получено по принуждению; • он может выйти из исследования в любое время; • выход из исследования не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание

нения или дополнения протокола исследования, введения новых процедур, появления новой информации о рисках, неблагоприятных эффектах или при выявлении токсичности.

ИС должно быть написано доступным языком без использования специфических терминов, в нем должны быть отражены основные цели и задачи предполагаемого исследования. В ИС должно быть указано, что исследование носит научный характер. Врач-исследователь должен рассказать пациенту о существующих препаратах для лечения его заболевания, которые могут быть доступны; отказ от участия в исследовании не должен влиять на оказываемую медицинскую помощь. В ИС должны быть прописаны не только ожидаемые терапевтические эффекты, но и зарегистрированные ранее или предполагаемые побочные явления.

Испытуемые до начала исследования должны быть проинформированы, что в случае участия в слепом плацебо-контролируемом исследовании с двумя равными группами испытуемых, вероятность того, что они будут получать терапию, а не плацебо, равна 50%. В то же время, этические соображения требуют, чтобы испытуемые знали, что распределение по группам будет производиться случайным методом, а также о том, что одним из последствий участия в исследовании может стать получение менее эффективно-го лечения в группе плацебо.

Информирование участников исследования об использовании плацебо и о возможности их попадания в плацебо-группу снимает этический аргумент «о введении в заблуждение» пациентов. Кроме того, испытуемым должно быть сообщено о том, кому будет доступна информация о получаемой терапии и в каких случаях она может быть раскрыта. Параграф 32 Хельсинкской декларации (2008) оговаривает варианты использования плацебо, которое может быть оправдано в двух случаях: при отсутствии утвержденного лечения с доказанной эффективностью или при существовании непреодолимых и научно обоснованных методологических причин для его использования с минимизацией риска для испытуемых [7].

Проведение клинических исследований ЛП, разработанных для лечения пациентов с РС, имеет ряд особенностей, связанных с развитием самого заболевания (табл. 4). РС поражает молодых, активно работающих людей. Однако у большинства пациентов, особенно на ранних стадиях, высшая нервная деятельность страдает в минимальной степени, вследствие чего больные готовы активно влиять на решение служебных, домашних и социальных проблем. Оказание помощи пациентам с РС, обсуждение с ними тактики не только лечения, но и образа жизни – важнейшая медико-социальная задача, к решению которой долж-

таблица 4: Рекомендуемые правила проведения клинических исследований в области РС [15]

1.	Обоснованный основной критерий оценки результатов исследования
2.	Рандомизация (случайная выборка участников) и стратификация (разделение на группы)
3.	Внимание к единообразию лечения – критерий включения в исследование
4.	Большое число участников исследования – достаточное для достоверного статистического анализа
5.	«Слепая» оценка результатов исследования (в т.ч. во многих случаях и для пациентов, т.е. двойное слепое исследование)
6.	Подходящая система контроля
7.	Детально разработанная лечебная тактика, например, для предупреждения обострений
8.	Проведение анализа результатов (в т.ч. промежуточных) в течение исследования предпочтительнее, чем только после его завершения
9.	Абсолютно безопасные методы текущего контроля
10.	Результативные и безопасные промежуточные анализы
11.	Обработка и анализ данных, направленные на определение действенности препарата и его терапевтических свойств
12.	Наличие подтверждаемой полученными конкретными результатами гипотезы
13.	Разрешение Совета по этике на проведение исследования
14.	Предварительно подписанное информированное согласие

ны быть привлечены врачи-неврологи, психотерапевты, социальные работники.

Положение больных РС в России отличается от положения больных в Западной Европе и США в связи с:

- недостаточностью действующих социальных программ на уровне страны и регионов, в результате чего больные не всегда имеют возможность получать используемую во всем мире эффективную терапию;
- сравнительно низким уровнем доходов больных, что не позволяет обеспечить в ряде случаев элементарные бытовые потребности;
- недоступностью для многих пациентов (в основном, из отдаленных регионов РФ) квалифицированной медицинской помощи;
- неудовлетворительной организацией страховой медицины;
- несовершенством законодательной базы;
- фактическим отсутствием регистрации большинства больных, что не позволяет распределять помощь наиболее нуждающимся пациентам;
- недостаточной активностью общественных организаций.

Среди основных мотивов больных при принятии положительного решения об участии в клиническом исследовании в России следует отметить:

- возможность получения бесплатной и долговременной консультативной, лечебной и диагностической помощи у ведущих специалистов;
- стремление, в ряде случаев, участвовать в создании новых высокоэффективных препаратов.

В связи с особенностями течения РС, частым развитием тяжелых осложнений (даже на ранних стадиях болезни) —

обездвиженности, тазовых нарушений, присоединения вторичной инфекции, психологической дезадаптации — больные РС нуждаются в постоянной специализированной медицинской помощи (с привлечением как неврологов, так и психологов, урологов, логопедов, физиотерапевтов, нейроофтальмологов, гинекологов, хирургов, терапевтов и врачей других специальностей). Социальная изоляция, невозможность активно участвовать в жизни общества, осознание своей невостребованности неблагоприятно влияют на течение заболевания, что может приводить к психологической дезадаптации (по данным статистики, количество суицидных попыток среди больных РС в 7,5 раз выше, чем у здоровых людей). Поэтому огромное значение приобретает комплексная медико-социальная реабилитация больных РС, основными целями которой являются: достижение функциональной независимости больного, сохранение его роли в семье, на работе и в обществе, удлинение срока трудоспособности и замедление развития инвалидизации.

В настоящее время разрабатываются следующие новые подходы к патогенетическому лечению РС:

- препараты, более сильные, чем бета-интерфероны — глатирамера ацетат и митоксантрон (в основном, моноклональные антитела);
- препараты, более удобные в использовании (как правило, иммуносупрессоры и противовоспалительные лекарственные средства в таблетированной форме);
- более эффективные и имеющие меньше побочных реакций лекарственные формы известных препаратов или их комбинации [1, 8, 11, 13].

Целью таких исследований являются выявление или подтверждение эффективности с точки зрения переносимости, снижения количества рецидивов, замедления прогрессирования нетрудоспособности, влияния на когнитивные и иные функции, а также выявление нежелательных реакций (оценка эффективности и безопасности). К сожалению, в ряде случаев повышение эффективности препарата сопровождается увеличением количества его побочных эффектов. Например, препараты, основным механизмом действия которых является селективная иммуносупрессия, могут вызвать не только усиление терапевтического эффекта, но и снижение защищенности от вирусной и бактериальной инфекции, неконтролируемую пролиферацию клеток. В этом случае основная ответственность за сбалансированную оценку возможных лечебных и побочных эффектов препарата ложится на лечащих врачей.

Большая часть клинических исследований ЛП для лечения РС являются двойными слепыми плацебо-контролируемыми, т.е. кроме исследуемого препарата часть пациентов могут попасть в группу с плацебо (неактивным веществом), при этом ни врач-исследователь, ни пациент не знают, какое лечение получает испытуемый. В связи с этим достаточно большое значение приобретают вопросы, касающиеся обеспечения соблюдения этических норм, прав и интересов участников клинических исследований. Данные, полученные в плацебо-контролируемых исследованиях, являются «золотым стандартом» при анализе эффективности новых ЛП и необходимы для их лицензирования.

В 2001 г. Общество по изучению РС в США создало специальную комиссию для рассмотрения вопроса об этической стороне использования плацебо в клинических исследованиях по РС, а в 2009 г. Международный консультативный

комитет по клиническим исследованиям новых препаратов для лечения РС дополнил разработанные условия. На сегодняшний день такие исследования могут считаться этическими при соблюдении следующих условий:

- пациенту доступно лечение существующими препаратами, пациент может получать эффективную терапию, но сам отказывается принимать это лечение;
- предыдущее лечение существующими препаратами не увенчалось успехом;
- формы РС, для которых нет одобренных существующих способов лечения;
- лечение одобренными препаратами недоступно по каким-либо причинам (например, экономическим) [12, 14].

Кроме этого, существуют рекомендации Европейского Агентства по оценке ЛП, минимизирующие последствия использования плацебо в исследованиях:

- применение вместо плацебо меньших доз препарата или препарата сравнения;
- использование пролонгированной рандомизации;
- постоянный анализ промежуточных результатов исследования и возможность его прекращения в случае отсутствия признаков эффективности препарата по сравнению с плацебо;
- продолжительность применения плацебо при ремитирующем течении РС не более 1 года;
- рекомендации пациентам при прогрессировании заболевания перейти на лечение РС одобренными препаратами;
- рекомендации по применению других доступных/разрешенных препаратов для лечения РС до подписания ИС;
- в случае развития обострения или прогрессирования заболевания пациентам предлагается повторно подписать ИС [10].

Новые клинические исследования при РС идут по следующим направлениям:

1. Использование новых способов введения, иных доз и комбинированного применения уже известных препаратов. Как правило, практика проведения подобного рода клинических исследований не приводит к возникновению серьезных этических проблем.
2. Использование препаратов с принципиально новым механизмом действия, приводящим к формированию новых иммунологических реакций (иммунологической толерантности и т.п.). В этом случае исследователям необходим серьезный анализ доклинических этапов тестирования, формы и содержания подписываемого пациентами ИС.
3. Этическая оценка соотношения лечебных и побочных эффектов в случае применения активных иммуносупрессоров. Индивидуализированный прогноз возможного риска возникновения бактериальных и вирусных инфекций, новообразований, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии — важнейший вопрос как в рамках организации клинических исследований, так и в случае постмаркетингового применения уже зарегистрированных регуляторными органами новых ЛП.

Активное практическое применение биоаналогов ЛП вызывает серьезные споры и дискуссии. В какой мере следует приравнивать эффекты биоаналогов и оригинальных препаратов? Есть ли необходимость проведения специальных исследований перед широким применением биоаналогов? Возможно ли в рамках клинических исследований четко обозначить группы больных, для которых необходим тот или другой препарат? Возможна ли смена тактики лечения, и какова последовательность применения интерфероновых препаратов и глатирамера ацетата, сильнодействующих пероральных лекарств, препаратов на основе моноклональных антител?

Многие из этих вопросов пока не имеют четких ответов, и большая часть их требует глубокого и ответственного этического анализа.

Список литературы

1. Бойко А.Н., Столяров И.Д., Петров А.М. и др. Перспективы новых методов патогенетической терапии рассеянного склероза. Неврол. вестник 2010; 1: 157–159.
2. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств. Качественная клиническая практика 2002; 1: 1–5.
3. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания (под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко). М.: Миклош, 2004.
4. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты (под ред. И.Д. Столярова, А.Н. Бойко). СПб: Элби-СПб, 2008.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 августа 2010 г. № 774н «О Совете по этике».
6. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
7. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. М., 2008.
8. Comi G., Abramsky O., Arbizu T. et al. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting MS: 9-month double-blind active extension of

- the multicentre, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. Multiple Sclerosis 2008; 14: 27–31.
9. Emanuel E.J., Wendler D., Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701–2711.
10. EMEA need for Revision of the Note for Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, 2005.
11. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. et al. Oral fingolimod in patients with relapsing MS: 3-year results from a phase II study extension. Multiple Sclerosis 2008; 14 (Suppl. 1): P72.
12. Lublin F.D. Placebo-controlled clinical trials in multiple sclerosis: Ethical Considerations. Ann. Neurol. 2001; 49: 677–681.
13. O'Connor P., Confavreux C., Comi G. et al. Oral teriflunomide in patients with relapsing MS: baseline clinical features of patients in the TEMSO phase III trial. Multiple sclerosis 2008; 14 (Suppl. 1): S85.
14. Polman C.H. Ethics of placebo controlled clinical trials in multiple sclerosis: a reassessment. Neurology 2009; 72: 1191–1192.
15. Pryse-Phillips W. Ethical considerations for clinical trial design in MS. The International MS Journal 2002; 9: 9–15.

Modern ethical aspects of clinical trials in patients with multiple sclerosis

E.V. Ivashkova, A.M. Petrov, M.V. Votintseva, G.G. Shkilnyuk, I.D. Stolyarov

N.P. Behtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences (St. Petersburg)

Key words: clinical trials, multiple sclerosis, ethical and regulatory aspects

In this article, universal guidelines and requirements to clinical trials of new drugs in multiple sclerosis are presented. Principles of patients' informed consent, various ethical aspects and possible problems occurring in the course of clinical

trials in these patients are discussed in detail. Presented are main current documents regulating clinical trials of new drugs in the Russian Federation.

Контактный адрес: Петров Андрей Михайлович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории нейроиммунологии ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН. 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. Тел.: +7 (812) 234-68-30, факс: +7 (812) 234-95-18; e-mail: apetrov@ihb.spb.ru;

Ивашкова Е.В. — науч. сотр. лаб. нейроиммунологии ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН;

Вотинцева М.В. — науч. сотр. лаб. нейроиммунологии ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН;

Шкильнюк В.Г. — асп. ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН;

Столяров И.Д. — зав. лаб. нейроиммунологии ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН.

Полиамины: их роль в норме и при патологии центральной нервной системы

Т.Т. Березов, М.Г. Маклецова, Т.Н. Федорова

Медицинский факультет Российского университета дружбы народов;
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Наряду с хорошо изученной ролью полиаминов в регуляции процессов биосинтеза белка, РНК, ДНК, репаративной регенерации, развитии онкопроцессов, показана способность полиаминов выступать в роли модуляторов нейромедиаторных систем мозга. Существует большое число свидетельств, что нарушения обмена полиаминов могут приводить к развитию ряда патологических состояний центральной нервной системы (ЦНС). Изучение данной проблемы важно для понимания молекулярных основ патогенеза, методов диагностики заболеваний ЦНС, а также для разработки новых способов их фармакологической коррекции на основе воздействия на систему полиаминов.

Ключевые слова: полиамины, нейромодуляция, центральная нервная система

Структура и характеристика полиаминов

История изучения полиаминов начинается с 1678 г., когда Anthonii van Lenwenhock описал кристаллическое вещество спермы человека, сегодня известное под названием спермин. В настоящее время к основным полиаминам относят спермин, спермидин, путресцин, а также агматин (гуанидинопутресцин) [32]. Известны и другие полиамины: кадаверин, 2-гидроксипутресцин, 2-гидроксиспермидин, калдин, гомоспермидин, сперминовая кислота, норспермин, термоспермин, ацетилспермидин и ацетилспермин. Все известные соединения, относящиеся к полиаминам, являются производными от трех основных — путресцина, спермидина и спермина. На рис. 1 представлена структура основных полиаминов.

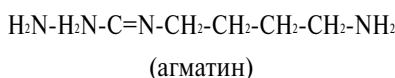
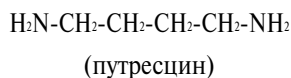
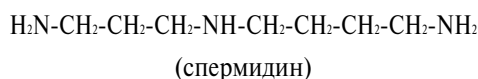
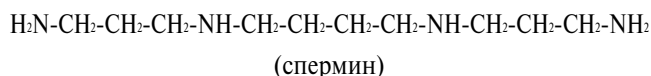


рис. 1: Структура полиаминов.

Роль полиаминов в организме млекопитающих

Полиамины и ключевой фермент их синтеза — орнитиндекарбоксилаза (ОДК) присутствуют во всех тканях живых организмов и являются универсальными полифункциональными молекулами. Полиамины выполняют важные

физиологические функции в организме, участвуя в регуляции клеточного роста, пролиферации, дифференциации и регуляции генной экспрессии [9]. Описано более 300 генов, в экспрессии которых участвуют полиамины [17]. Убедительные доказательства влияния полиаминов на транскрипцию и трансляцию получены в исследованиях на животных-мутантах с дефицитом обмена полиаминов. У таких животных замедлены процессы роста и развития, а добавление полиаминов нормализует их. В работах по изучению биологической роли полиаминов была обнаружена корреляционная зависимость между интенсивностью роста тканей, активностью ОДК и содержанием полиаминов в ходе эмбрионального развития организма, а также при регенерации тканей, гипертрофии органов [6]. В необновляемых и нерастущих тканях активность ОДК гораздо ниже, чем в пролиферирующих. Например, в мозге или скелетных мышцах активность этого фермента в 15–20 раз ниже, чем в тонком кишечнике [41]. В нестимулированной печени взрослых крыс активность ОДК примерно такая же, как в мозге; в то же время индукция пролиферативных процессов (частичная гепатэктомия) приводит к активации этого фермента. Аналогичный процесс наблюдается и при гипертрофии сердца [25].

Молекулярные механизмы физиологических эффектов полиаминов заключаются в их способности взаимодействовать с высокомолекулярными макромолекулами (белками, ДНК и РНК) и мембранными структурами. Полиамины способны стабилизировать клеточные структуры — мембраны клеток, митохондрий, рибосомы, лизосомы, а также защищать клетки от продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов [45]. Показано, что полиамины участвуют в регуляции апоптоза, проявляя как про-, так и антиапоптозный эффект в зависимости от условий эксперимента [37, 41].

Синтез полиаминов в организме

Во всех тканях животных путресцин образуется из L-орнитина с участием фермента ОДК. Спермидин и спер-

мин синтезируются из путресцина путем присоединения аминопропиловой группы — фрагмента метионина. Реакции проходят с участием двух ферментов: спермидин- и сперминсинтазы. Во всех тканях млекопитающих активность спермидин- и сперминсинтаз во много раз превышает активность декарбоксилаз, лимитирующего синтез полиаминов — ОДК и S-аденозил-L-метиониндекарбоксилазой (АМДК). ОДК и АМДК — самые быстро обменивающиеся ферменты в организме животных, поскольку время их полужизни составляет 5–10 мин, что свидетельствует об определенном участии полиаминов в контроле биосинтеза белка. Внутриклеточный контроль активности ОДС осуществляется белком-антизимом: при взаимодействии антизима с ОДС образуется комплекс с потерей ферментативной активности [16].

Распад и взаимные превращения полиаминов

Реакции синтеза спермина из спермидина, спермидина из путресцина обратимы. Путь распада полиаминов начинается с их ацетилирования, катализируемого ферментом спермидин/спермин-ацетилтрансферазой (ССАТ). К факторам, активирующим ССАТ, относятся нестероидные гормоны, факторы роста, статины, сами полиамины и их аналоги [28]. Ацетильные группы передаются с ацетилкоэнзима А на полиамины с образованием ацетилспермидина или ацетилспермина, которые далее окисляются ферментом аденинфлавин-зависимой полиаминоксидой (ПАО), с образованием 3-ацетамидопропанала и одновременным превращением в путресцин. Другой ферментативный путь распада полиаминов и их ацетилированных производных происходит под воздействием диаминоксидазы, медьсодержащей аминоксидазы (ДАО). Продуктами этой реакции являются γ -аминомасляная кислота (ГАМК), 3-ацетамидопропаналь, перекись водорода и аммиак [28].

Транспорт полиаминов

Несмотря на то, что большинство тканей в большей или меньшей степени синтезируют полиамины, последние могут поступать в организм и с продуктами питания, в процессе синтеза их микроорганизмами в кишечнике и/или высвобождаться из одних тканей или клеток и переноситься в другие ткани [20]. Во всех клетках млекопитающих имеется активная энергозависимая транспортная система переноса полиаминов, которая является потенциал-зависимой. Для транспорта путресцина и спермидина в клетку необходимо присутствие Ca^{2+} , Mg^{2+} и Mn^{2+} [29]. Наиболее активный транспорт полиаминов наблюдается в слизистой оболочке кишечника и альвеолярном эпителии легких — в тканях с интенсивными регенеративными процессами [24].

Таким образом, содержание полиаминов в тканях определяется соотношением активности ферментов синтеза, скоростью распада и транспорта.

В норме полиамины присутствуют в определенных концентрациях в различных биологических жидкостях: ликворе, крови, моче и др. Определение содержания полиаминов представляет практическую значимость для разработки их в качестве маркеров различных патологических процессов. В крови содержание свободных полиаминов значительно ниже, чем в тканях. В плазме крови содержание свободного путресцина и спермидина составляет 0,3 и 0,7 мкмоль/л плазмы соответственно, а содержание спермина

значительно ниже [40]. При этом содержание свободных полиаминов в эритроцитарной массе крови в 10 раз больше, чем в плазме.

Полиамины в эритроцитах ассоциированы с мембраной [10]. Содержание спермидина и спермина в эритроцитах здоровых людей составляет $14,1 \pm 3,1$ и $8,4 \pm 2,8$ нмоль/мл крови соответственно, но их содержание значительно увеличивается (до 164,0 и 111,0 нмоль/мл крови) у пациентов с саркомой [10]. Подобное увеличение содержания полиаминов показано и в моче онкологических больных с опухолями по сравнению со здоровыми лицами [35]. В настоящее время определение содержания полиаминов запатентовано в качестве одного из маркеров онкологических заболеваний [34].

Особенности обмена полиаминов в нервной ткани

В 1927 г. Duley и Rosenheim впервые обнаружили присутствие полиаминов в нервной ткани. С этого времени начинается активное изучение обмена полиаминов в мозге в норме и при патологических процессах.

Мозг млекопитающих характеризуется большим количеством фермента синтеза полиаминов ОДК [37]. Каталитическую активность проявляет лишь незначительная часть ОДК, которая активируется после диссоциации комплекса ОДК-антизим. Фермент локализован в ядрах нейронов, в дендритах, аксонах и нервных терминалях. В мозге показана высокая активность спермин- и спермидинсинтаз [1]. В головном мозге также присутствуют все ферменты деградации ПА (ССАТ, ДАО, ПАО). В процессе распада полиаминов также участвуют моноаминоксидазы [43].

Существует еще несколько функционально важных метаболических путей превращения полиаминов в ЦНС. Показано вовлечение путресцина в биосинтез ГАМК, с дальнейшим превращением в гистидинсодержащий дипептид — гомокарнозин [2]. Описано два пути образования ГАМК из путресцина. Первый из них — окислительное дезаминирование путресцина до аминобутиральдегида с последующим окислением в ГАМК. Второй путь включает стадию ацетилирования путресцина с участием ацетил-КоА и образованием ацетилпутресцина. Далее ацетилпутресцин превращается в ацетил-ГАМК, которая затем деацетилируется с образованием ГАМК. Синтез гомокарнозина в нервной ткани взрослых млекопитающих осуществляется преимущественно из ГАМК, образуемой из путресцина [4].

Роль полиаминов в функциональной активности мозга

В нервной системе взрослых млекопитающих полиамины выполняют функции нейромодуляторов. Эти эффекты полиаминов осуществляются при их взаимодействии с мембранными рецепторами (АМРА-, ГАМК-, ацетилхолиновыми и др. рецепторами) и ионными каналами (GMP-зависимые каналы, Na- и Ca-потенциалзависимые каналы) [38]. Особенно важным является способность полиаминов связываться с NMDA-рецепторами [19]. Найден селективный ингибитор связывания полиаминов с NMDA-рецепторами — ифенпродил. Благодаря способности полиаминов взаимодействовать с мембранами они могут модулировать активности мембраносвязанных ферментов, в частности, Na, K-АТФазы [18].

Нейромодуляторные свойства полиаминов определяют их различные эффекты на ЦНС. При введении полиаминов в организм животных с экспериментальной эпилепсией наблюдается блокирование судорожной активности мозга, введение последних в организм стрессуемых животных способствует улучшению нарушенных процессов обучения [3, 12]. Показано участие полиаминов в формировании функциональной активности мозга, о чем свидетельствует тот факт, что активность фермента синтеза полиаминов ОДК в мозге новорожденных мышей в 70 раз выше, чем у взрослых животных [44]. При старении организма содержание полиаминов спермина и спермидина в головном мозге снижается [26].

Влияние стресса на обмен полиаминов в мозге

Полиамины активно вовлечены в молекулярные механизмы реализации неспецифической стресс-реакции — так называемый полиаминный стресс-ответ (ПСО) [13]. При стрессорном воздействии на организм (ожог, травма и пр.) в мозге активируется ОДК с последующим увеличением содержания полиаминов, запускающих активацию генов «раннего» ответа — *c-fos*, *c-jus*, *c-myc* [5, 31]. В нервной ткани недавно обнаружены метаболические особенности ПСО, зависящие от характера стрессирующего воздействия [14]. При психоэмоциональном стрессе, ишемии/гипоксии мозга происходит более интенсивная активация ферментов распада, превышающая скорость их синтеза, при этом наблюдается резкое увеличение активности ОДК и содержания путресцина с одновременным снижением содержания спермидина и спермина.

Влияние гипоксии/ишемии на метаболизм полиаминов

Как острая, так и хроническая гипоксия приводят к значительной активации ОДК (в несколько раз) и увеличению содержания путресцина [8, 27]. Одновременно возрастает содержание продуктов окисления полиаминов — 3-аминопропаналя и акролеина. S. Ivanova и соавт. [21] показали, что в условиях длительной (2-часовой) ишемии головного мозга происходит увеличение содержания 3-аминопропаналя, что является одной из причин гибели как нейронов, так и глиальных клеток. Показано, что 3-аминопропаналь способен вызывать гибель глиальных клеток по пути апоптоза ($LD_{50} = 160 \mu M$), а нейронов — по пути некроза ($LD_{50} = 90 \mu M$). Введение ингибиторов полиаминоксидазы (аминогуанидина и хлорокина) в этих условиях блокирует образование 3-аминопропаналя и предотвращает гибель нейронов и глиальных клеток. R. Seiko и соавт. [39] в экспериментах на модели фокальной ишемии мозга у мышей (фотоиндуцированный тромбоз мозга) показали, что в зоне очага повреждения мозга значительно увеличиваются как активность ферментов синтеза полиаминов, так и активность ферментов их распада, что выражается в дисбалансе содержания полиаминов: происходит снижение содержания спермина и спермидина с одновременным увеличением содержания путресцина и акролеина. При этом продукты окисления полиаминов (3-аминопропаналь и акролеин) рассматриваются авторами как один из ведущих нейротоксических факторов развития инсульта.

Показано, что полиамины обладают нейропротекторным действием в условиях ишемии головного мозга, поскольку введение антагониста NMDA-рецепторов ифенпродила способствует уменьшению зоны ишемической полутени, снижению отека мозга и восстановлению гематоэнцефали-

ческого барьера [22]. Как известно, состояние сосудистой стенки играет важную роль в развитии сосудистых заболеваний головного мозга. В настоящее время показано, что нарушение обмена полиаминов в эндотелии является одним из ведущих факторов его дисфункции [47].

Полиамины легко пересекают гематоэнцефалический барьер, что позволило предложить использование спермидина в качестве переносчика макромолекул в мозг [42]. Показано, что путресцин способен связываться с ферментами антиоксидантной защиты — СОД и каталазой. Образовавшиеся комплексы способны попадать в мозг, где могут проявлять нейропротекторное действие при фокальной ишемии головного мозга в экспериментальных условиях [39].

Влияние обмена полиаминов на развитие нейродегенеративных процессов в головном мозге

В последнее десятилетие активно изучается роль полиаминов при нейродегенеративных заболеваниях. Установлено, что полиамины способны к комплексообразованию с белками, что определяет гибель нервных клеток и является общим проявлением нейродегенеративного процесса. При болезни Паркинсона полиамины образуют комплекс с белком α -синуклеином — основным субстратом телец Леви [23]. Показано, что в мозге больных с болезнью Альцгеймера отмечается увеличение содержания полиаминов [48], и это приводит к образованию их комплексов с β -амилоидом. Данный механизм церебрального амилоидогенеза описан для прионных заболеваний, хореи Гентингтона и других нейродегенеративных патологий [11, 15]. В настоящее время предполагается использовать способность полиаминов связываться с β -амилоидом в качестве избирательного диагностического теста при болезни Альцгеймера [30]. Для лечения болезни Альцгеймера на основе структуры полиаминов разработан новый класс соединений — тетраамины, способные не только блокировать агрегацию β -амилоида, но и ингибировать активность ацетилхолинэстеразы, NMDA-рецепторов, проявлять антиоксидантные свойства [7].

Хронические нервно-мышечные заболевания

У больных с прогрессирующей мышечной дистрофией было показано увеличение содержания спермидина и спермина в 2–3 раза как в сыворотке крови, так и в моче по сравнению со здоровыми донорами [33], что коррелировало с увеличением содержания полиаминов в мышечных биоптатах: содержание полиаминов у больных в мышечной ткани в несколько раз превышало их значения у относительно здоровых доноров. Это может свидетельствовать об определенной роли полиаминов в развитии данной патологии.

Заключение

Полиамины выполняют важные жизнеобеспечивающие функции в организме в целом, особенно велика их роль в поддержании функциональной активности ЦНС. На основе их структурных аналогов, ингибиторов ферментов распада и синтеза полиаминов, антагонистов связывания полиаминов с рецепторами в настоящее время ведутся работы по созданию новых фармакологических препаратов. Новым подходом к улучшению антиоксидантного ста-

туса мозга является синтез соединений, созданных на основе комплекса путресцин-каталазы и путресцин-СОД, которые легко проходят через гематоэнцефалический барьер и позволяют создать эффективную защиту мозга от активных форм кислорода [46]. Нарушения в обмене полиаминов показаны при различных формах неврологических заболеваний. Образование в процессе распада полиаминов токсических альдегидов 3-аминопропаналя и акролеина

является фактором гибели нейронов при ишемии/гипоксии мозга, рассеянном склерозе и болезни Альцгеймера.

Многочисленные экспериментальные и клинко-биохимические исследования системы полиаминов указывают на их важную роль в развитии патологических процессов в ЦНС и открывают перспективное направление в нейрофармакологии.

Список литературы

1. Березов Т.Т., Фролов В.А., Сяткин С.П., Свиначев В.И. Роль полиаминов в функционировании центральной нервной системы и в развитии шизофрении. Вестник РУДН. Серия «Медицина» 2007; 2: 49–57.
2. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М. Изд-во МГУ, 1998.
3. Журавский А.В., Комиссаров И.В., Стрюченко К.В., Тихонов В.Н. Влияние спермина и глицина на вызванные локальной ишемией мозга нарушения условно-рефлекторных навыков у крыс. Архив. клин. эксперим. мед. 2002; 11: 303–306.
4. Маклецова М.Г., Ускова Н.И., Бондаренко Т.И. Использование различных источников гамма-аминомасляной кислоты в синтезе гомокарнозина в мозге животных разного возраста. Биохимия 1992; 57: 1348–1351.
5. Маклецова М.Г., Михалева И.И., Прудченко И.А., Рухирева Г.Т. Влияние дельта-сониндуцирующего пептида на биосинтез макромолекул в тканях головного мозга грызунов, подвергнутых стрессу. Бюл. эксперим. биол. мед. 2006; 141: 400–403.
6. Bachrach U. Function of naturally occurring polyamines. N.Y.: Acad. Press, 1973.
7. Bolognesi M.L., Banzi R., Bartolini M. et al. Novel class of quinone-bearing polyamines as multi-target-directed ligands to combat Alzheimer's disease. J. Med. Chem. 2007; 50: 4882–4897.
8. Carney J.M., Hall N.C., Cheng M. et al. Protein and lipid oxidation following ischemia/reperfusion injury, the role of polyamines: an electron paramagnetic resonance. Adv. Neurol. 1996; 71: 259–268.
9. Childs A.C., Mehta D.J., Gerner E.W. Polyamine-dependent gene expression. Cell Mol. Life Sci. 2003; 60: 1394–1406.
10. Cohen L.F., Lundgren D.W., Farrell P.M. Distribution of spermidine and spermine in blood from cystic fibrosis patients and control subjects. Blood 1976; 48: 469–475.
11. Colton C.A., Xu Q., Burke J.R. et al. Disrupted spermine homeostasis: a novel mechanism in polyglutamine-mediated aggregation and cell death. J. Neurosci. 2004; 24: 7118–7127.
12. Efremov O.M., Serdyuk S.E., Gmiro V.E. Effect of modulators of the polyamine site on the development of seizures induced by systemic and intracerebral administration of N-methyl-D-aspartate in albino mice. Bull. Exp. Biol. Med. 2007; 143: 620–622.
13. Gilad G.M., Gilad V.H. Overview of the brain polyamine-stress-response: regulation, development, and modulation by lithium and role in cell survival. Cell Mol. Neurobiol. 2003; 23: 637–649.
14. Gilad G.M., Gilad V.H. Stress-induced dynamic changes in mouse brain polyamines. Role in behavioral reactivity. Brain Res. 2002; 5: 23–29.
15. Gomes-Trolin C., Nygren I., Aquilonius S.-M., Askmark H. Increased red blood cell polyamines in ALS and Parkinson's disease. Exp. Neurol. 2002; 177: 515–520.
16. Hayashi S., Murakami Y., Matsufuji S. Ornithine decarboxylase antizyme: a novel type of regulatory protein. Trends Biochem. Sci. 1996; 21: 27–30.
17. Heby O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. Differentiation 1981; 19: 1–20.
18. Heinrich-Hirsch B., Ahlers J., Peter H.W. Inhibition of Na,K-ATPase from chick brain by polyamines. Enzyme 1977; 22: 235–241.
19. Igarashi K., Kashiwagi K. Modulation of cellular function by polyamines. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010; 42: 39–51.
20. Igarashi K., Kashiwagi K. Characteristics of cellular polyamine transport in prokaryotes and eukaryotes. Plant Physiol. Biochem. 2010; 48: 506–512.
21. Ivanova S., Botchkina G.I., Al-Abed Y. et al. Cerebral ischemia enhances polyamine oxidation: identification of enzymatically formed 3-aminopropanal as an endogenous mediator of neuronal and glial cell death. J. Exp. Med. 1998; 20: 327–340.
22. Koenig H., Goldstone A.D., Lu C.Y. Blood brain barrier breakdown in brain edema following cold injury is mediated by microvascular polyamines. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983; 116: 1039–1048.
23. Lewandowski N.M., Shulin J., Verbitsky M. et al. Polyamine pathway contributes to the pathogenesis of Parkinson disease. PNAS 2010; 107: 16970–16975.
24. Milovic V. Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13: 1021–1025.
25. Morkin J.B., Renaud L.P. Pulsatile growth hormone secretion. Science 1974; 186: 538–540.
26. Nishimura K., Shiina R., Kashiwagi K., Igarashi K. Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. J. Biochem. 2006; 139: 81–90.
27. Paschen W., Widmann R., Weber C. Changes in regional polyamine profiles in rat brains after transient cerebral ischemia (single versus repetitive ischemia): evidence for release of polyamines from injured neurons. Neurosci. Lett. 1992; 135: 121–124.
28. Pegg A.E. Spermidine/spermine-N1-acetyltransferase: a key metabolic regulator. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008; 294: E995–E1010.
29. Persson L. Polyamine homeostasis. Essays Biochem. 2009; 4: 11–24.
30. Ramakrishnan M., Wenqenack T.M., Kandimalla K.K. et al. Selective contrast enhancement of individual Alzheimer's disease amyloid plaques using a polyamine and Gd-DOTA conjugated antibody fragment against fibrillar Aβ42 for magnetic resonance molecular imaging. Pharm. Res. 2008; 25: 1861–1872.
31. Randi A.S., Hernandez S., Alvarez L. et al. Hexachlorobenzene-induced early changes in ornithine decarboxylase and protein tyrosine kinase activities, polyamines and c-Myc, c-Fos and c-Jun proto-oncogenes in rat liver. Toxicol. Sci. 2003; 76: 291–298.
32. Regunathan S. Agmatine: Biological Role and Therapeutic Potentials in Morphine Analgesia and Dependence. The AAPS Journal 2006; 8 (3): Article 56 (<http://www.aapsj.org>).
33. Rudman D., Kutner M.H., Chawla R.K., Goldsmith M.A. Abnormal polyamine metabolism in hereditary muscular dystrophies effect of human growth hormone. J. Clin. Invest. 1980; 65: 95–101.
34. Russell D.H. Clinical relevance of polyamines as biochemical markers of tumor kinetics. Clin. Chem. 1977; 23: 22–27.
35. Savory J., Shipe J.R. Serum and urine polyamines in cancer. Ann. Clin. Lab. Sci. 1975; 5: 110–114.

36. *Schipper G., Verhofstad A.J.* Distribution patterns of ornithine decarboxylase in cells and tissues: facts, problems, and postulates. *J. Histochem. Cytochem.* 2002; 50: 1143–1160.
37. *Schipper R.G., Penning L.C., Verhofstad A.A.* Involvement of polyamines in apoptosis: facts and controversies: effects or protectors? *Semin. Cancer Biol.* 2000; 10: 55–68.
38. *Schuber F.* Influence of polyamines on membrane functions. *Biochem. J.* 1989; 260: 1–10.
39. *Seiko R., Nishimura K., Ishii I. et al.* Intense correlation between brain infarction and protein-conjugated acrolein. *Stroke* 2009; 40: 3356–3361.
40. *Seiler N.* Assay procedures for polyamines in urine, serum, and cerebrospinal fluid. *Clin. Chem.* 1977; 23: 1519–1526.
41. *Seiler N.* Polyamines and apoptosis. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9: 623–642.
42. *Seiler N.* Polyamines. In: *Handbook of neurochemistry* (ed. A. Laitha). N.Y.: Plenum Publ., 1982; 1: 223–255.
43. *Seiler N.* Polyamines. *Amino Acids* 2004; 1: 1–25.
44. *Suorsa A., Hietala O., Pajunen A.* Developmental expression of ornithine and S-adenosylmethionine decarboxylases in mouse brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 184: 1114–1118.
45. *Thomas T., Thomas T.J.* Polyamines in cell growth and cell death: mechanisms and therapeutic application. *Cell Moll. life Sci.* 2001; 58: 244–258.
46. *Wengenack T.M., Curran G.L., Olson E.E., Poduslo J.F.* Putrescine-modified catalase with preserved enzymatic activity exhibits increased permeability at the blood-nerve and blood-brain barriers. *Brain Res.* 1997; 767: 128–135.
47. *Wong-Baeza C., Bustos I., Serna M. et al.* Membrane fusion inducers, chloroquine and spermidine increase spermidine increase lipoplex-mediated gene transfection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 396: 549–554.
48. *Yatin S.M., Yatin M., Varadarajan S. et al.* Role of spermine in amyloid beta-peptide-associated free radical-induced neurotoxicity. *J. Neurosci. Res.* 2001; 63: 395–401.

Polyamines: their role in normal condition and in disorders of the central neural systems

T.T. Berezov, M.G. Makletsova, T.N. Fedorova

*Department of Biochemistry of the Medical school, People's Friendship University;
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

Key words: polyamines, neuromodulation, central nervous system

Along with a well-studied role of polyamines in the regulation of biosynthesis of protein, RNA and DNA, reparative regeneration and oncopathology, the ability of polyamines to act as modulators of neurotransmitter systems in the brain has been shown. There is growing evidence that metabolic abnormalities of polyamines may lead to the development of a number of the

central nervous system (CNS) disorders. The study of this problem is important for understanding the molecular basis of pathogenesis and methods of diagnosis of the CNS disorders, as well as for the development of methods for their pharmacological correction on the basis of influence on the polyamine system.

Контактный адрес: Маклецова Марина Геннадьевна — канд. биол. наук, старш. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрхимии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: mgm52@bk.ru;

Березов Т.Т. — проф. кафедры биохимии мед. факультета Российского университета дружбы народов;

Федорова Т.Н. — вед. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрхимии ФГБУ «НЦН» РАМН.

Антигипертензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта

Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

Инсульт — важнейшая медико-социальная проблема, с которой связаны значительные человеческие и финансовые потери общества. Хотя заболеваемость инсультом в России сохраняется на высоком уровне, за последние годы отмечается улучшение ситуации, прежде всего увеличение госпитализации больных и уменьшение летальности. Однако по-прежнему инсульт остается лидирующей причиной инвалидизации и смертности, что наряду с повышением эффективности мероприятий, направленных на предупреждение инсульта, настоятельно требует совершенствования системы помощи этой категории пациентов.

Современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта складывается из специального лечения в зависимости от характера инсульта и общих мероприятий, определяемых как базисная терапия. Следует подчеркнуть, что реальная частота использования такого эффективного лечебного метода, направленного на восстановление гемодинамики в зоне ишемии, как медикаментозный тромболизис (системный либо селективный), в среднем не превышает 5–7%, а в России составляет лишь 2,15%. При этом совокупные данные многочисленных исследований доказывают, что существенная роль в улучшении исхода заболевания принадлежит современной системе оказания помощи больным инсультом. Центральное место в ней занимает ранняя госпитализация в специализированное отделение, где осуществляется базисная терапия, направленная на коррекцию артериального давления (АД), устранение соматических и кардиологических нарушений, нормализацию температуры тела, уровня глюкозы крови, оксигенации крови, поддержание водно-электролитного баланса, а также профилактика и лечение осложнений.

Первостепенное место в ведении больных с острым инсультом занимает лечение повышенного АД, которое регистрируется у большинства пациентов. Так, в крупных проспективных исследованиях (CAST, IST) повышенные значения АД (>140/90 мм рт. ст.) были зафиксированы почти у 80% больных инсультом, причем почти у каждого четвертого систолическое АД превышало 180 мм рт. ст. По нашим наблюдениям, артериальная гипертензия (АГ) имеется у 90% больных с геморрагическим и у 80% — с ишемическим инсультом.

В настоящее время существуют определенные разночтения в отношении тактики гипотензивного вмешательства у больных с острым инсультом, что связано с представлени-

ем о нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока. Очевидно, что повышение АД, обусловленное внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления. Как известно, стабильность церебрального кровоснабжения является залогом нормального функционирования мозга и обеспечивается сложной системой ауторегуляции, которая поддерживает постоянство мозгового кровотока на необходимом уровне в условиях изменяющегося системного АД. В норме эффективная ауторегуляция возможна в диапазоне среднего АД 50–150 мм рт. ст. При хронической АГ происходит адаптация системы в виде сдвига диапазона в сторону более высоких значений АД. При инсульте возможности ауторегуляции практически утрачиваются. В зоне тяжелой ишемии мозга регистрируется остаточный неэффективный кровоток (5–9 мл/100 г/мин), который не зависит от уровня системного и перфузионного давления. В области менее тяжелой ишемии (пенумбра) ситуация иная: мозговой кровоток еще обеспечивает поддержание жизнедеятельности клеток головного мозга, но показатели кровоснабжения напрямую взаимосвязаны с системным и перфузионным давлением. При этом относительно небольшое дополнительное снижение АД может нарушить шаткое равновесие и привести к расширению зоны некроза. Поэтому оптимизация АД является важнейшей стратегией лечения острого инсульта.

Гипотензивное лечение теоретически способно уменьшить вероятность отека мозга, а также геморрагической трансформации инфаркта мозга. Однако, с другой стороны, снижение АД может сопровождаться ухудшением перфузии мозга в перинфарктной зоне и нарастанием ишемического повреждения. Риск церебральной гипоперфузии вследствие выраженного снижения АД весьма реален, т.к. АГ острого периода нарушения мозгового кровообращения характеризуется лабильностью и определенным хронобиологическим ритмом. Так, у большинства больных выявляются нарушения суточного ритма АД: почти у половины имеется недостаточное снижение АД в ночные часы, у 20% — его дополнительное повышение. Значительное повышение АД в большинстве наблюдений имеет преходящий характер и к 3–7-м суткам инсульта его спонтанное снижение отмечается у 2/3 больных. Такая тенденция наблюдается независимо от проведения антигипертензивной терапии.

В целом лабильность АД в остром периоде инсульта в сочетании с острым срывом ауторегуляции мозгового кровотока обуславливают существование в настоящее время двой-

ственного отношения к активному снижению АД у этой категории больных, при этом выжидательная тактика является доминирующей. Более того, лечение повышенного АД остается предметом многочисленных дискуссий. В современных рекомендациях по лечению больных с острым инсультом в основном излагаются мероприятия по неотложной коррекции чрезмерно повышенного АД (свыше 200–220/120–140 мм рт.ст.). При этом не акцентируется внимание на сроках от начала заболевания, наличии АГ в анамнезе, особенностях и эффективности предшествующего антигипертензивного лечения. Однако в условиях высокой распространенности АГ и активизации ее лечения эти вопросы представляются насущными и требуют решения.

Антигипертензивное лечение в остром периоде ишемического инсульта: обзор клинических исследований

Оптимизация АД в остром периоде ишемического инсульта — ведущая стратегия защиты мозга, что обусловлено тесной взаимосвязью системного АД и перфузионного давления, определяющего кровоснабжение мозга, в первую очередь в зоне обратимых изменений. Поддержание АД на стабильном оптимальном уровне обеспечивает адекватную перфузию мозга, препятствует расширению зоны редуцированного кровотока и предвещает восстановление функционирования нейронов в области «ишемической полутени». Кроме того, улучшение метаболизма ткани мозга в этих условиях способствует уменьшению отека, предупреждает увеличение зоны инфаркта и потенциально может способствовать лучшему регрессу неврологического дефицита.

Метаанализ совокупности наблюдений за больными в острой стадии ишемического инсульта и далее в раннем восстановительном периоде (до 6 мес) позволил сопоставить частоту ранних и отсроченных осложнений с уровнем систолического и диастолического АД. При этом была обнаружена U-образная связь между исходом инсульта и уровнем АД в острейшем периоде. Так, наименьшая частота ранних и отсроченных неблагоприятных исходов (смерть, инвалидность) наблюдалась у больных, имевших в остром периоде инсульта систолическое АД 160–180 мм рт.ст. Повышение или снижение АД на каждые 10 мм рт.ст. от уровня систолического АД 150 мм рт.ст. было сопряжено с увеличением частоты неврологических и фатальных осложнений, однако подтверждения гипотезы о связи частоты геморрагических осложнений ишемического инсульта с величиной АД не получено. Фатальные кардинальные осложнения ассоциировались с низким систолическим АД (менее 120 мм рт.ст.).

В другом исследовании было установлено, что ранние неврологические осложнения у больных с инсультом регистрируются с наименьшей частотой при систолическом АД 160–180 мм рт.ст. и диастолическом АД 101–110 мм рт.ст. Неврологический дефицит через 3 мес был наименьшим у больных с исходным систолическим АД 160–200 мм рт.ст. и диастолическим АД 101–110 мм рт.ст. Минимальная летальность через 3 мес зарегистрирована в группе пациентов, имевших в острейшей фазе инсульта систолическое АД 180–200 мм рт.ст. и диастолическое АД 90–100 мм рт.ст.

До последнего времени больших специальных рандомизированных исследований для оценки риска и преимуществ

снижения АД в острой фазе инсульта не проводилось. Однако три небольших плацебо-контролируемых исследования блокаторов кальциевых каналов (нимодипин и никардипин) у больных с острым инсультом показали, что функциональный статус и ранняя выживаемость ухудшались у больных, получавших активное антигипертензивное лечение (BASC, 2001). Эта негативная тенденция может быть обусловлена тем, что гипотензия увеличивала объем инфаркта мозга. Сходные результаты были получены в исследовании BEST, основанном на применении бета-адреноблокатора пропранолола. В исследованиях GIST (терапия глюкозо-калиево-инсулиновой смесью) и IMAGES (внутривенная инфузия сульфата магния) не обнаружено влияния снижения уровня АД на функциональный исход больных с инсультом.

До последнего времени рекомендации по лечению повышенного АД при остром ишемическом инсульте основывались на данных ретроспективного анализа исследований, в которых не планировалось какое-либо целенаправленное воздействие на уровень АД. Именно поэтому основные положения этих рекомендаций нацелены на оказание неотложной помощи больным с чрезмерно повышенным АД — более 200–220/110 мм рт.ст.

Однако традиционные взгляды на антигипертензивное лечение при остром инсульте подверглись существенному пересмотру после опубликования результатов исследования ACCESS. С учетом существовавшего подхода к назначению антигипертензивной терапии в первые сутки инсульта в исследование включали больных с уровнем АД 200/110 мм рт.ст. и выше в первые 6–24 ч или 180/105 мм рт.ст. и более — через 24–36 ч от начала заболевания. Пациенты были рандомизированы в группу лечения кандесартаном или плацебо в течение первых 7 сут. Далее пациентам группы плацебо с повышенным АД назначали кандесартан, а при наличии нормотензии наблюдение осуществлялось без дополнительного лечебного вмешательства. В то же время больные группы кандесартана продолжали принимать изучаемый препарат. При необходимости разрешалась комбинированная антигипертензивная терапия с использованием других классов препаратов у всех пациентов. Важно подчеркнуть, что уровень и динамика АД в обеих группах в течение первой недели были идентичны. Спустя год наблюдения в группе раннего начала терапии кандесартаном (первые 72 ч) отмечено двукратное снижение общего сердечно-сосудистого риска (повторных церебральных событий, других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные и нефатальные), а также меньший неврологический дефицит и лучший функциональный статус. Эти данные свидетельствовали о безопасности использования кандесартана с первых суток инсульта у пациентов с выраженным повышением АД и позволили предположить церебропротективное действие, присущее антагонистам рецепторов ангиотензина II.

Важнейшим этапом развития «неврологической гипертензиологии» можно считать исследование SNNIPS, пилотные данные которого впервые были представлены в 2008 г. В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом испытании изучали клиническую эффективность и безопасность применения антигипертензивных средств лабеталола либо лизиноприла, инициированного в течение 36 ч от дебюта симптоматики, у больных с острым инсультом (ишемическим или геморрагическим) и систолическим АД более 160 мм рт.ст. При наличии дисфагии пациенты получали лизиноприл сублингвально, лабеталол

внутривенно. Остальным больным препараты назначали для приема внутрь. Дозу лекарств подбирали в зависимости от гипотензивного эффекта для достижения целевого уровня систолического АД 145–155 мм рт. ст. или снижения более чем на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Всего было включено 179 пациентов в возрасте 74 ± 11 лет, оценка неврологических нарушений составила по NIHSS 9 [IQR 5–16] баллов. Систолическое АД составило 181 ± 16 мм рт. ст., диастолическое АД – 95 ± 13 мм рт. ст. Первичная конечная точка – смерть или выраженная инвалидизация через 2 нед. – не различалась в группе активного лечения и плацебо.

Несмотря на отчетливое снижение АД в первые 24 ч терапии (21 [17–25] мм рт. ст. против 11 [5–17] мм рт. ст. в группе плацебо; $p=0,004$), в группе активного лечения не наблюдалось углубления неврологических расстройств, не было также зарегистрировано серьезных побочных реакций, при этом смертность через 3 мес оказалась вдвое ниже: 9,7% против 20,3%, ОР 0,40, 95% ДИ 0,2–1,0; $p=0,05$. Подчеркнем, что в исследование включались пациенты с различными подтипами ишемического инсульта (атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным), причем больные были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, уровню АД. Позитивный исход отмечен во всех категориях. Таким образом, впервые были получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие возможность снижения летальности и постинсультной инвалидизации при раннем начале антигипертензивной терапии лизиноприлом или лабеталолом у больных не только с выраженным, но и с умеренным повышением АД. Однако в связи с небольшим числом участников испытания представленная интерпретация данных не является окончательной, исследование продолжается.

Отдельного рассмотрения заслуживает мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование SCAST, первые результаты которого были представлены в 2011 г. Цель исследования заключалась в оценке эффективности кандесартана в снижении риска смерти и инвалидизации, а также риска инфаркта миокарда и инсульта в течение первых 6 мес при назначении пациентам с повышенным АД в острую фазу инсульта. Критерии артериальной гипертензии в данном испытании были максимально широкими. Включались пациенты ($n=2029$) в первые 30 ч инсульта (ишемического, геморрагического) и систолическим АД 140 мм рт. ст. и выше, не получающие антагонистов ангиотензиновых рецепторов. Пациенты рандомизировались в группу кандесартана (4–16 мг/сут) или плацебо в течение 7 дней. Доза кандесартана повышалась с 4 мг в 1-й день до 16 мг в период 3–7-го дней. В среднем АД при поступлении составило 171/90 мм рт. ст. Через 7 дней АД было значимо ниже в группе кандесартана: 147/82 мм рт. ст. против 152/84 мм рт. ст. в группе плацебо. При этом частота сосудистых событий и смерти в первые 6 мес в группах не различались: 120 (11,7%) в группе кандесартана против 111 (11,3%) в группе плацебо ($p=0,52$). Однако отмечена незначительная тенденция к ухудшению функционального исхода (шкала Рэнкина) в группе кандесартана ($p=0,048$). Кроме того, для всех составляющих вторичной конечной точки (общая и сосудистая смерть, ишемический и геморрагический инсульт, симптомная гипотензия, функциональный исход) обнаружено незначимое повышение риска в группе кандесартана; при этом в отношении прогрессивного течения инсульта наблюдалось значимое повышение риска ($p=0,04$). Следует отметить, что преимущество плацебо было максимально

ощутимо в группе пациентов с исходным уровнем систолического АД в диапазоне 140–160 мм рт. ст. и при более позднем назначении лечения (свыше 12–24 ч).

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные исследований не подтверждают наличие универсального церебропротективного влияния антагониста ангиотензиновых рецепторов кандесартана при назначении в первые сутки инсульта всем пациентам с систолическим АД, превышающим 140 мм рт. ст. Однако использование его у больных с более значительной гипертензией (свыше 180 мм рт. ст.) является оправданным и перспективным. Более того, возможно позитивное влияние на исходы и у больных с АД, превышающим 160 мм рт. ст. Подчеркнем при этом, что определяющей целью более раннего начала применения данного антигипертензивного средства должно быть, по-видимому, не улучшение ближайшего «неврологического» исхода, а улучшение суммарного сердечно-сосудистого прогноза в более отдаленные сроки. И в целом, решение о начале лечения антигипертензивными средствами в первые дни инсульта должно приниматься с учетом степени выраженности и стабильности повышения АД.

Другим актуальным клиническим исследованием, посвященным вопросам антигипертензивного лечения в острой фазу инсульта, следует признать испытание COS-SACS. Мультицентровое рандомизированное проспективное открытое исследование было спланировано для того, чтобы ответить на вопрос: продолжать или прекращать ранее проводимую антигипертензивную терапию при развитии инсульта? Значимость исследования на сегодняшний день становится все более существенной. Это связано не только с высокой распространенностью АГ в популяции, но и тем, что все большее число пациентов получают различное антигипертензивное лечение.

Включались пациенты ($n=763$) в первые 24 ч острого ишемического или геморрагического инсульта и в течение 24 ч после приема последней дозы антигипертензивных средств. Дизайном испытания предполагалось, что в течение первых 2 нед. пациентам будет продолжено или прекращено ранее проводимое антигипертензивное лечение, далее терапия будет осуществляться по решению врача. В качестве первичной конечной точки определена оценка смертности и тяжелой инвалидизации через 14 дней после развития инсульта. Вторичная конечная точка – оценка ранних (неврологический и функциональный статус, уровень АД через 2 нед.) и поздних исходов (смерть или тяжелая инвалидизация, качество жизни через 6 мес).

Первые результаты исследования были представлены на Европейской конференции по инсульту в 2010 г. При включении в исследование АД в группе продолжения лечения составило 149/80 мм рт. ст., в группе прекращения лечения – 150/81 мм рт. ст. Через 2 нед. АД было 140/76 и 153/84 мм рт. ст. соответственно. По первичной конечной точке различий между группами не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с ишемическим инсультом первичные исходы зарегистрированы у 19,1% больных, продолжавших лечение, и у 27,1% больных, прекративших терапию (снижение ОР 0,70; 95% ДИ 0,51–0,99; $p=0,045$). Представленные результаты не могут быть экстраполированы на всю когорту пациентов с инсультом, т.к. исследование характеризовалось известными ограничениями. В частности, включались относительно нетяжелые больные (оценка NYHSS – 4 балла; без нарушения бульбарных функций), страдавшие относительно умеренным повыше-

нием АД и ранее принимавшие не более двух антигипертензивных препаратов. По мнению экспертов, для окончательного суждения необходимо исследование с включением 15 тыс. пациентов.

Имеющиеся в настоящее время данные клинических исследований не позволяют однозначно трактовать взаимосвязь ближайших и отдаленных исходов инсульта с использованием антигипертензивной терапии в острой фазе заболевания. Более обоснованным выглядит раннее применение антигипертензивных препаратов с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки, тогда как ожидаемая динамика функционального исхода преимущественно связана с характеристиками актуального острого цереброваскулярного нарушения.

Стратегия и тактика антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта

Стратегическая цель раннего начала антигипертензивной терапии в острой фазе инсульта заключается в снижении риска неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность в ранний (первые 2–3 нед.) и отдаленные сроки (месяцы – годы), а также улучшение функционального восстановления больных. И хотя проблема антигипертензивной терапии этих больных пока еще далека от окончательного решения, знание особенностей динамики АД позволяет уже сегодня решать тактические вопросы повседневной лечебной практики.

Основные задачи лечения можно сформулировать следующим образом: 1) экстренное снижение повышенного АД; 2) начало и оптимизация долгосрочной антигипертензивной терапии. Антигипертензивное лечение в остром периоде инсульта можно условно подразделить на неотложное и базисное.

Неотложная антигипертензивная терапия

В соответствии с современными рекомендациями показания к неотложной антигипертензивной терапии определяются не только степенью повышения АД, но и возможностью осуществления специального лечения, в частности, выполнением медикаментозного тромболизиса. В зависимости от лечебного выбора осуществляется стратификация пациентов с ишемическим инсультом по интенсивности и агрессивности снижения исходно повышенного АД. В более «жестком» контроле АД нуждаются пациенты с инфарктом мозга в случае применения медикаментозного тромболизиса либо других реперфузионных вмешательств. В целом, АД у этих больных не должно превышать 180/100 мм рт. ст., а при АД свыше 185/110 мм рт. ст. тромболитическая терапия противопоказана. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов, подвергшихся системному тромболизису, риск смерти и тяжелой инвалидизации был наименьшим в диапазоне систолического АД 140–160 мм рт. ст.

Таким образом, в настоящее время при наличии показаний и возможности выполнения медикаментозного тромболизиса или иного вмешательства, направленного на восстановление церебральной перфузии, неотложное снижение АД рекомендуется при АД свыше 185/110 мм рт. ст. Предпочтение отдается средствам, исключаям срыв реакции ауторегуляции мозгового кровотока, с быстрым

наступлением гипотензивного эффекта, а также легко титруемым. Используются формы для парентерального введения. В России доступными средствами для экстренного снижения АД являются эналаприлат, эсмолол, урапидил (Эбрантил), нитропруссид натрия. Снижение АД после внутривенного введения эналаприлата отмечается в пределах 15 мин и длится до 4–6 ч. Урапидил (Эбрантил) при быстром начале действия (3–4 мин) обладает наибольшей его продолжительностью (до 8–12 ч). Эсмолол характеризуется быстрым и непродолжительным эффектом (до 10–30 мин). Наиболее быстрым и краткосрочным действием обладает нитропруссид натрия. Выбор гипотензивного средства осуществляется с учетом степени и стойкости повышения АД, временной потребностью снижения АД (т.е. срочностью) и индивидуальным профилем безопасности – наличием противопоказаний вследствие соматических заболеваний. В частности, применение бета-адреноблокатора эсмолола недопустимо при бронхолегочной обструкции, брадикардии и нарушениях проводимости сердца. Нитропруссид натрия помимо токсичности сопровождается выраженной рефлекторной тахикардией, что нежелательно при сопутствующей коронарной патологии. Напротив, урапидил (Эбрантил), блокируя периферические постсинаптические альфа₁-адренорецепторы и влияя на активность сосудодвигательного центра путем стимуляции центральных рецепторов серотонина 5HT_{1A}, приводит к быстрому снижению АД и предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы и увеличение частоты сердечных сокращений. Благоприятный профиль гипотензивной эффективности и нежелательных побочных явлений позволили позиционировать урапидил (Эбрантил) как предпочтительное средство для неотложного снижения АД при остром инсульте. Вводят 10–100 мг Эбрантила внутривенно медленно или капельно, скорость введения 0,5–2 мг/мин. Помимо тщательного наблюдения за состоянием больного, подвергнувшегося тромболизису, осуществляется мониторинг АД для своевременной коррекции лечения, в т.ч. антигипертензивными препаратами: каждые 15 мин – в течение первых 2 ч, каждые 30 мин – следующие 6 ч и далее каждый час – на протяжении суток.

Больные, имеющие противопоказания к тромболизису, также нуждаются в тщательном наблюдении и контроле уровня АД. Для управляемого снижения АД используются те же средства. Выбор конкретного препарата определяется наличием сопутствующей соматической патологии. Непрерывный контроль и своевременное медикаментозное вмешательство необходимы при АД 180–230/105–120 мм рт. ст., а при АД более 230/120 мм рт. ст. показаны экстренная помощь и длительная инфузия гипотензивных средств – урапидила (Эбрантила), эналаприлата. Если не удастся контролировать АД в должном диапазоне, осуществляется внутривенная инфузия нитропруссида натрия. Не рекомендуется использовать нифедипин короткого действия в связи с высоким риском выраженного непредсказуемого гипотензивного эффекта. Необходимо строгое наблюдение за динамикой состояния больного и мониторинг АД каждые 30 мин. АД снижают не более чем на 10–15% от исходного уровня в течение 1–1,5 час. Важно помнить, что во избежание церебральных гемодинамических осложнений в течение первых суток АД не следует снижать более чем на 15–25% от исходного уровня.

Мы использовали Эбрантил для неотложного снижения АД у 20 пациентов с ишемическим инсультом в первые дни заболевания. Вводили препарат внутривенно медленно в количестве 10–25 мг на 10 мл физиологического раствора.

Отмечено снижение АД с исходного уровня 220/110 до 170/100 мм рт. ст. через 5 мин, при этом АД оставалось стабильным на протяжении 5 ч. Использовали также длительную внутривенную инфузию Эбрантила — 50 мг препарата на 250 мл физиологического раствора в течение 30 мин. АД снизилось с 215/120 до 170/100 мм рт. ст. через 30 мин и далее оставалось на уровне 160/90 мм рт.ст. в течение 6 последующих часов. В среднем, систолическое АД снижалось в пределах 20–25%, а диастолическое — 15–20% от исходных величин. Несмотря на выраженный гипотензивный эффект, ни в одном наблюдении не зарегистрировано тахикардической реакции. Клинически значимой гипотензии также не отмечено.

Базисное антигипертензивное лечение

Целесообразность раннего начала базисной антигипертензивной терапии обосновывается несколькими доводами. Во-первых, стабилизация АД на оптимальном уровне ассоциируется с уменьшением риска ранних осложнений. Во-вторых, как минимум, она не ухудшает функционального восстановления пациента в ближайший постинсультный период. Наконец, как показано многочисленными исследованиями, комплаентность больного в отношении медикаментозной профилактики повторного инсульта намного выше при наличии конкретных рекомендаций в момент выписки из стационара. Мероприятия по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений являются неотъемлемой составляющей ведения пациента в острой фазе инсульта.

Базисное антигипертензивное лечение подразумевает назначение препаратов, в большей степени предотвращающих нежелательные подъемы АД и не снижающих его значения ниже оптимального уровня. Первостепенной целью терапии является умеренное и постепенное снижение повышенного АД в течение дня. Базисная антигипертензивная терапия назначается, прежде всего, при стойком умеренном и выраженном повышении АД в течение первых суток инсульта (свыше 160 мм рт. ст.). Препараты выбора должны отличаться постепенным достижением терапевтического (гипотензивного) эффекта, отсутствием негативного влияния на вариабельность АД. Обязательным условием для этих средств является отсутствие негативного влияния на мозговую гемодинамику и желательное наличие церебропротективных свойств.

Имеющиеся данные позволяют рекомендовать раннее применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, в частности, кандесартан. Эффективное снижение АД и улучшение прогноза заболевания наблюдалось при назначении лизиноприла. Важным моментом является постепенное увеличение дозы препарата («up-titration»). В литературе также имеются сведения о безопасном и эффективном применении в ранние сроки инсульта (начиная с 1–2 нед. заболевания) периндоприла и эпросартана. За время наблюдения на фоне лечения данными средствами отмечено стабильное гипотензивное действие, отсутствие гипертонических кризов и побочных эффектов, высокая приверженность больных к лечению. На этом благоприятном гемодинамическом фоне зафиксирована четкая тенденция к снижению частоты повторных церебральных осложнений.

Если больной ранее получал длительную базисную антигипертензивную терапию, целесообразно ее продолжение и в остром периоде инсульта. При этом поддерживают уровень АД выше «привычного» на 10–20 мм рт. ст. Коррекцию дозировки препаратов проводят в условиях мониторинга АД. С учетом результатов исследования SNNIPS при ишемическом инсульте можно рекомендовать достижение стабильного уровня систолического АД 145–155 мм рт. ст. В связи с риском чрезмерного ночного снижения АД на фоне гипотензивной терапии целесообразно определение суточного ритма АД и оптимизация антигипертензивного лечения в зависимости от характера его нарушения. Следует помнить, что особая осторожность показана при лечении больных пожилого возраста (старше 60 лет) с окклюзирующими поражениями церебральных артерий.

Таким образом, при ишемическом инсульте активность гипотензивной терапии определяется уровнем повышения АД, наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Более раннее парентеральное введение гипотензивных препаратов оправдано в тех случаях, когда острое повышение АД имеет место при симптомной геморрагической трансформации инфаркта мозга, инфаркте миокарда, расслоении аорты, отеке соска зрительного нерва, кровоизлиянии или наличии экссудатов в сетчатке глаза, выраженной почечной недостаточности. Первостепенное значение имеют продолженный мониторинг АД и своевременная коррекция повышенных показателей АД с помощью быстродействующих и легко титруемых гипотензивных препаратов.

Antihypertensive therapy in patients with acute ischemic stroke

L.A. Geraskina, A.V. Fonyakin

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

Key words: ischemic stroke, arterial hypertension, antihypertensive therapy

Контактный адрес: Фоныкин Андрей Викторович — докт. мед. наук, зав. лаб. кардионеврологии II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-39;

Гераскина Л.А. — вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.

Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии

С.Л. Тимербаева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Представлен детальный анализ различных современных нейровизуализационных технологий, используемых для изучения патофизиологических механизмов и морфофункционального субстрата первичной фокальной дистонии (ФД). Основное внимание уделено функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ). Суммированы и обсуждены результаты исследований, использующих данные методы для решения задач фундаментальной неврологии и нейрофизиологии, а также для контроля эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: фокальная дистония, нейровизуализация, функциональная МРТ, воксел-ориентированная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография

Дистония — двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми мышечными сокращениями, которые приводят к инвалидизирующим насильственным движениям и формированию патологических поз [2, 3]. Дистония может начинаться в любом возрасте — от детского до позднего взрослого. Больные с более поздним началом обычно имеют фокальную или сегментарную формы дистонии. Частота ФД оценивается как 1/17 на 1 млн населения [22]. К наиболее часто встречающимся формам первичной ФД относят цервикальную дистонию (ЦД), блефароспазм (БСП) и фокальную дистонию руки (ФДР).

Этиология дистонии неизвестна, за исключением относительно редких наследственных подтипов, которые можно подтвердить генетическим тестированием (например, DYT-1 мутация в гене TOR1A и т.д.) и связать с повреждением конкретного гена [1]. Патофизиология дистонии, в т.ч. первичных фокальных форм, остается недостаточно изученной. Согласно современным представлениям, первичный БСП и другие формы дистонии связаны с патологической пластичностью головного мозга, нарушением коркового ингибирования и сенсомоторной интеграции, а поддержание гиперкинезов обеспечивается существованием «петли» аномальной активности в пределах области центрального двигательного контроля, располагающейся в базальных ганглиях (БГ), среднем мозге и стволе головного мозга [2, 10]. Многочисленные стимулы, такие как свет, эмоции, стресс и другие факторы, способствуют функционированию этого патологического цикла. Наличие при дистонии трудностей в инициации и выполнении произвольных движений с использованием соответствующих мышц и одновременная активация мышц-антагонистов приводят к появлению продолжительных дистонических мышечных сокращений.

Современные технологии нейровизуализации вносят существенный вклад в изучение патофизиологии дистонии, предоставляя возможность анализировать комплексные характеристики состояния мозгового кровотока, метаболизма, функционального статуса и морфологической структуры различных отделов головного мозга.

Учитывая современную гипотезу, рассматривающую дистонию как сетевое расстройство с вовлечением различных отделов моторной и сенсорной систем, патологические изменения, выявляемые методами нейровизуализации, можно условно разделить на три группы: 1) нарушения в сенсомоторной коре; 2) нарушения в мозжечке; 3) нарушения в базальных ганглиях и зрительном бугре (ЗБ).

Методы исследования функциональной организации головного мозга

Теоретические основы функциональной нейровизуализации были заложены в далеком 1890 г., когда С. Roy и С. Sherrington показали, что региональный церебральный кровоток может выполнять роль маркера нейрональной активности [57]. Современные методы функциональной нейровизуализации представлены позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и функциональной МРТ.

Позитронно-эмиссионная томография

В ранних исследованиях по картированию нейрональной активности использовали короткоживущие радионуклиды в виде глюкозы и воды и измеряли их метаболизм с помощью компьютерной томографии [32, 56], что привело к развитию ПЭТ [61]. Несмотря на активное внедрение данной методики в исследовательскую практику, в т.ч. благодаря совершенствованию трейсеров (радиолигандов), неискоренимыми недостатками ПЭТ остаются воздействие радиации, необходимость наличия специальных радиохимических лабораторий для синтеза радиолигандов и недостаточная степень разрешения при получении данных [43]. В связи с использованием различных радиофармпрепаратов (наиболее часто применяются [18F]-флюородоэксиглюкоза — [18F]-FDG и [15O]-H₂O) ПЭТ является сцинтиграфической техникой, количественно оценивающей активность мозговых регионов. Потребление [18F]-FDG отражает региональный метаболизм глюкозы, а [15O]-H₂O — региональный кровоток. Для изучения состояния дофаминергической системы применяют радиолиганды типа [11C]-N-метил-спиперон ([11C]-

таблица 1: ПЭТ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Метаболизм глюкозы								
Magyar-Lehmann S. et al.	1997	ЦД	+	–	–	–	–	–
Esmaeli-Gutstein B. et al.	1999	БСП/синдром Мейжа	+	–	–	–	–	–
Hutchinson M. et al.	2000	БСП	–	–	+	–	–	+
Kerrison J.B. et al.	2003	БСП	+	+	–	+	+	+
Suzuki Y. et al.	2007	БСП	+	–	+	–	–	–
Региональный церебральный кровоток								
Ceballos-Baumann A.O. et al.	1997	ПС	–	–	–	–	+	+
Odergren T. et al.	1998	ПС	+	–	+	–	+	+
Feiwell R.J. et al.	1999	БСП	–	–	–	–	–	+
Ibanez V. et al.	1999	ПС	–	–	–	–	–	+
Naumann M. et al.	2000	ЦД	–	–	–	–	+	+
Lerner A. et al.	2004	ПС	–	–	–	–	+	–
Доступность дофаминовых рецепторов								
Leenders K. et al.	1993	ЦД	+	–	–	–	–	–
Perlmutter J.S. et al.	1997	КД/ФДР	–	+	–	–	–	–

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ФД – фокальная дистония; ПС – писчий спазм; КД – краниальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ↑ – увеличение связывания лиганда; ↓ – уменьшение связывания лиганда.

NMSP) и [18F]-спиперон ([18F]-SP), характеризующие связывание с дофаминовыми D2/3-рецепторами.

ПЭТ-исследования метаболизма глюкозы подтверждают роль патологии БГ, мозжечка и сенсомоторной коры в патофизиологии первичной ФД (БСП, ЦД, ФДР) (табл. 1). Большинство контролируемых исследований продемонстрировали повышение (реже – снижение) метаболизма в полосатом теле, таламусе и мозжечке. Участие корковых зон в реализации дистонических спазмов круговых мышц глаз проявлялось преимущественно снижением метаболизма в лобных извилинах. Вовлечение поясных извилин, фузиформной и затылочной извилин характеризовалось гиперметаболизмом глюкозы. ПЭТ-исследования дофаминергических D2/3-рецепторов при использовании радиотрейсеров [11C]-NMSP и [18F]-SP выявили тенденцию к более высокому уровню связывания в полосатом теле, контралатеральном по отношению к стороне поворота головы у больных ЦД, и сниженное связывание в скорлупе у больных с дистонией мышц лица и руки [23, 33, 37, 38, 40, 53, 60].

Контролируемые ПЭТ-исследования мозгового кровотока характеризовались в основном нарушениями в корковых регионах. У больных с писчим спазмом (ПС) при выполнении различных заданий (письмо, сгибание и разгибание кисти, постукивание пальцами) выявлено как увеличение (фронтальная ассоциативная, первичная сенсомоторная, премоторная и затылочная кора, верхняя и передняя парietальные доли), так и уменьшение (контралатеральная первичная моторная кора, супрамаргинальная и ангу-

лярная извилина, нижняя часть левой височной извилины, первичная сенсомоторная, премоторная и дополнительная моторная зоны) регионального мозгового кровотока [12, 34, 39, 47].

Случаи ЦД характеризовались повышением кровотока в ипсилатеральных повороту головы регионах (парietальная доля, затылочная кора), в то время как в контралатеральном полушарии кровотока был редуцированным (дополнительная моторная, первичная сенсомоторная кора). Использование корригирующих жестов сопровождалось уменьшением кровотока в контралатеральной (по отношению к дистоническому гиперкинезу головы) моторной коре [44]. Лишь в одном исследовании у пациентов с ФДР изменение кровотока помимо корковых зон отмечалось в таламусе (повышение) и мозжечке (снижение) [47]. Для краниальной дистонии ПЭТ-маркеры были представлены сниженными показателями кровотока в первичной сенсомоторной коре в ответ на вибрацию нижней части лица [26].

Функциональная магнитно-резонансная томография

МРТ-основанные технологии функциональной нейровизуализации имеют преимущества в виде доступности сканеров в медицинских учреждениях, более низкой стоимости исследований, неинвазивности и более высокой степени разрешения. Среди современных МРТ-методик наиболее востребованной в настоящее время является метод фМРТ. Появление фМРТ-картирования головного мозга привело к значительному росту сведений как о нормальной физиологии мозга, так и о патофизиологии различных заболеваний, в т.ч. двигательных расстройств.

В основе фМРТ лежит так называемый BOLD-эффект (от англ. *blood oxygen-level dependence*), отражающий динамику оксигенации мозговой ткани как следствие различия магнитных свойств окси- и дезоксигемоглобина [49]. Технология фМРТ характеризует региональные изменения метаболической активности головного мозга в ответ на сенсорный или двигательный стимул, которые приводят к повышению регионарного кровотока и соответственно – мозгового метаболизма, проявляющегося усилением МР-сигнала. фМРТ – безопасная методика, не требующая использования радиоактивных препаратов, что позволяет проводить подобные исследования повторно.

Большинство фМРТ-исследований при первичной дистонии посвящено ПС – форме ФДР, играющей роль своеобразной «дистонической модели» (табл. 2).

Наиболее частым фМРТ-маркером различных форм ФД являлось снижение [11, 17, 19, 20, 30, 35, 36, 45, 48, 50, 55, 62] или повышение [4, 19, 31, 36, 52, 54, 55, 58, 59] активации сенсомоторной коры. Нередко нарушение функции сенсомоторной коры (первичная моторная и сенсомоторная, премоторная, дополнительная моторная, первичная и вторичная соматосенсорная) было изолированным, что чаще наблюдалось у больных с ФДР [11, 19, 20, 30, 35, 45, 48, 50, 55]. Реже имела место сочетанная повышенная активность БГ [4, 6, 14, 31, 52, 54, 58] и мозжечка [4, 31, 36, 52, 54, 58]. В то же время снижение активности БГ и мозжечка являлось наиболее редким фМРТ-признаком ФД [17, 59, 62]. К структурам БГ, типично вовлеченным в патологический процесс, относились скорлупа и хвостатое ядро. В половине исследований БГ были интактными, а их

таблица 2: фМРТ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Pujol J. et al.	2000	ФДМ	–	–	–	–	+	+
Preibisch C. et al.	2001	ПС	+	–	+	–	+	–
Oga T. et al.	2002	ПС	–	–	–	–	–	+
Baker R.S. et al.	2003	БСП	+	–	+	–	+	–
Schmidt K.E. et al.	2003	БСП	+	–	+	–	+	–
Butterworth S. et al.	2003	ПС	–	–	–	–	–	+
Blood A.J. et al.	2004	ПС	+	–	–	–	–	–
Delmaire C. et al.	2005	ПС	+	–	–	–	–	–
Haslinger B. et al.	2005	ЛД	–	–	–	–	–	+
Dresel C. et al.	2006	БСП ОМД синдром Мейжа	–	–	–	–	+	–
Hu X.Y. et al.	2006	ПС	–	–	–	–	–	–
Peller M. et al.	2006	ПС	–	–	–	–	+	+
de Vries P.M. et al.	2008	ЦД	+	–	+	–	+	–
Islam T. et al.	2009	ПС	+	–	+	–	+	–
Nelson A.J. et al.	2009	ПС	–	+	–	–	–	+
Kadota H. et al.	2010	ФДМ	–	–	–	–	–	+
Wu C.C. et al.	2010	ФДР	–	–	–	–	–	+
Simonyan K.	2010	ЛД	–	–	+	–	+	+
Dresel C. et al.	2011	БСП синдром Мейжа	–	+	–	+	–	+
Opavsky R. et al.	2011	ЦД	–	+	–	+	+	–
Delnooz C.C. et al.	2011	ПС	–	–	–	–	–	+
Havrankova P. et al.	2011	ПС	–	–	–	–	–	–

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефарспазм; ФД – фокальная дистония; ЦД – цервикальная дистония; ПС – писчий спазм; ОМД – оромандибулярная дистония; ЛД – ларингеальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ФДМ – фокальная дистония музыканта; ↑ – увеличение активности; ↓ – уменьшение активности.

изолированное повреждение имело место только в двух исследованиях, изучавших ПС [6, 14].

Немногочисленные работы по фМРТ-картированию у больных с краниальной дистонией *свидетельствуют о функциональных нарушениях на различных уровнях двигательной системы (сенсомоторная кора, БГ, мозжечок) в ответ на активацию как вовлеченных, так и не вовлеченных в дистонию мышц.* фМРТ-карты больных с краниальной дистонией характеризовались, как правило, повышением или отсутствием активации БГ в сочетании с гиперактивацией сенсомоторной коры, реже – активацией мозжечка [4, 19, 58]. Патологическая активность моторной коры была представлена разнонаправленными изменениями (чаще снижением, чем повышением). Современная концепция патогенеза ФД отводит повышенной активации моторной системы роль одного из патофизиологических механизмов, формирующихся вследствие редуцированной активности, в т.ч. ингибиторных интернейронов. Особенностью этой категории больных, имеющих проявления БСП, является повышенная активность зрительной и поясной коры, участвующих в процессе моргания.

Проведенные фМРТ-исследования ФД использовали различные парадигмы – чаще в виде двигательных заданий

(письмо, рисование, движение руки, моргание), реже – в виде визуальной и тактильной стимуляции. Деление заданий на индуцирующие и не индуцирующие дистонию является весьма значимым, особенно при контролируемых исследованиях. Предполагают, что парадигмы, индуцирующие дистонию, показывают дистоническую активность моторной коры и ассоциированных зон, в то время как не индуцирующие дистонию парадигмы отражают первичные изменения в головном мозге или следствие дистонии [63]. Результаты фМРТ-картирования с симптомными и асимптомными парадигмами имели некоторые различия. При ПС задания, не провоцирующие дистонию, сопровождалась низкой активностью сенсомоторной коры и дополнительной моторной зоны в сравнении с контролем и отсутствием активации БГ [48]. Данные наблюдения поддерживают гипотезу об основной составляющей патофизиологии дистонии в виде повреждения возбуждающего и ингибиторного механизмов моторного контроля. В то же время задания, индуцирующие дистонию, выявляли у больных с ПС более распространенную активацию с вовлечением БГ и таламуса, а также первичной сенсомоторной коры (первичная сенсорная, дополнительная моторная, премоторная) и мозжечка [31, 54]. Использование вибротактильной стимуляции в роли соматосенсорного стимула показало снижение порога дифференцирования пальцев «дистонической» руки и уменьшение зоны коркового представительства пальцев [11, 45]. В другой работе подобная *парадигма приводила к повышенной активации БГ без нарушения представительства пальцев в коре, причем более продолжительное течение заболевания сопровождалось меньшей степенью гиперактивации БГ, а вовлечение мозжечка снижалось по мере нарастания тяжести дистонии* [52].

В целом фМРТ-корреляты достаточно сходны при разных формах ФД, включая повышение моторной активации при выполнении дистония-индуцирующих заданий и снижение активации в сенсомоторной коре, мозжечке, БГ и таламусе при парадигмах, не индуцирующих дистонию.

Методы исследования структурной организации головного мозга

Воксел-ориентированная морфометрия

Метод воксел-ориентированной морфометрии имеет особое значение в выявлении тонких изменений объемов серого вещества у больных дистонией, поскольку до последнего времени дистония считалась «функциональным нарушением» без видимых структурных повреждений головного мозга [21, 27]. ВОМ представляет собой новую интенсивно развивающуюся МРТ-технологии, которая позволяет провести контролируемое сравнение региональных объемов головного мозга. Используя ВОМ, можно определить и выразить количественно различия в объеме серого и белого вещества, которые не видимы невооруженным глазом. Главное преимущество ВОМ заключается в возможности дать характеристику структурных изменений мозга в целом, а не только отдельных регионов интереса, делая ее менее затратной по времени и более объективной, чем другие МРТ-технологии.

Несмотря на то, что ВОМ появилась сравнительно недавно, на сегодняшний день данным методом выполнено достаточно большое число исследований у больных с ФД (табл. 3). В подавляющем большинстве работ отмечено

таблица 3: ВМ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Black K.J. et al.	1998	БСП ФДР	+	–	–	–	–	–
Draganski B. et al.	2003	ЦД	+	–	+	–	+	+
Garraux G. et al.	2004	ФДР	–	–	–	–	+	–
Elgen T. et al.	2006	БСП	+	–	–	–	–	+
Delmaire C. et al.	2007	ПС	–	+	–	+	+	+
Egger K. et al.	2007	ЦД и ФДР	+	–	–	–	+	–
Obermann M. et al.	2007	ЦД и БСП	+	+	+	–	+	–
Bradley D. et al.	2009	ЦД и ФДР	+	–	–	–	–	–
Pantano P. et al.	2010	ЦД	–	+	–	–	–	+
Martino D. et al.	2011	БСП	–	–	–	–	+	+
Granert O. et al.	2011	ФДМ	+	–	–	–	–	–
Granert O. et al.	2011	ПС	–	–	–	–	–	+

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ФД – фокальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ФДМ – фокальная дистония музыканта; ↑ – увеличение объема; ↓ – уменьшение объема.

двустороннее увеличение серого вещества в скорлупе у пациентов с различными формами ФД (БСП, ЦД, ПС, ларингеальная дистония, фокальная дистония музыканта) [5, 9, 24], что может говорить о данной патологии как о типичном прижизненном морфологическом признаке ФД. Лишь одно исследование показало уменьшение серого вещества в скорлупе с двусторонним увеличением в хвостатом ядре у больных с ЦД и БСП [46]. Кроме этого, описаны изменения в других частях БГ и таламуса – увеличение серого вещества в правом внутреннем бледном шаре при ЦД [18], двустороннее уменьшение серого вещества в таламусе при ФДР [15] и двустороннее увеличение серого вещества в nucleus accumbens и внутреннем сегменте бледного шара у больных с ЦД и ФДР [21].

Патология сенсомоторной коры характеризовалась двусторонним увеличением серого вещества в моторной коре у больных с ЦД [18, 21]. Больные с ФДР имели увеличение объема серого вещества в контралатеральной (по отношению к руке с дистонией) первичной соматосенсорной коре [15, 27]. В первичной сенсорной коре также отмечалось увеличение объема серого вещества у больных с ПС и ФДР как с 2-х сторон [27], так и контралатерально поврежденной руке [15].

Структурные изменения в мозжечке представлены двусторонним увеличением объема серого вещества клочка мозжечка у больных с ЦД [18] и сенсомоторной области мозжечка у больных с ФДР [15].

Помимо указанных выше ключевых регионов, увеличение объема серого вещества наблюдалось с 2-х сторон в префронтальной коре у больных с ЦД и ФДР [21], а уменьшение серого вещества в левой нижней теменной доле – у больных с БСП [24].

В целом структурная визуализация различных форм ФД с помощью ВМ определяет изменения серого вещества в БГ (особенно в скорлупе), таламусе, сенсомоторной коре и мозжечке, опровергая бытующую гипотезу о ФД, как о

чисто функциональном расстройстве без структурных церебральных нарушений.

Диффузионно-тензорная МРТ

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) – относительно новая МРТ-технология, которая характеризует макроскопическую аксональную организацию нервной системы путем измерения диффузии воды. ДТВ наиболее информативна при определении изменений в белом веществе и оценке взаимосвязанности различных регионов мозга [42]. Тем самым ДТВ отражает целостность трактов белого вещества, в связи с чем она получила альтернативное название МРТ-трактография.

У больных с ФД (БСП, ЦД, ПС) выполнено небольшое число контролируемых ДТВ-исследований, показавших изменения в БГ и сенсомоторной коре (табл. 4). В отношении двух основных характеристик данной методики – фракционной анизотропии (ФА) и средней диффузии (СД) – были выявлены разнонаправленные изменения. Величины ФА характеризовались, как правило, повышением в области БГ (скорлупа) и таламуса и, наоборот, снижением в сенсомоторной коре и мозолистом теле [7, 8, 13, 25]. Изменения СД отмечались реже и имели обратную тенденцию, а именно – снижение в БГ (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар) и увеличение в коре (префронтальная кора, дополнительная моторная зона) [13, 25]. Единственное ДТВ-исследование больных с БСП не выявило каких-либо отклонений от нормы [25].

таблица 4: ДТВ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓
Colosimo C. et al.	2005	ЦД	ФА	СД	–	ФА
Blood A.J. et al.	2006	ЦД и ПС	ФА	–	–	–
Bonilha L. et al.	2007	ЦД	ФА	–	–	ФА
Fabbrini G. et al.	2008	ЦД и БСП	ФА	СД	СД	ФА
Delmaire C. et al.	2009	ПС	–	–	ФА	–

Примечание: БГ – базальные ганглии; ФД – фокальная дистония; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ПС – писчий спазм; ФА – фракционная анизотропия; СД – средняя диффузия; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение.

Таким образом, исследования, использующие ДТВ, показывают изменения в трактах, соединяющих БГ, кору и мозжечок. Повышенная ФА в БГ может быть следствием повышенной клеточной плотности с увеличенным сцеплением волокон и, наоборот, наблюдавшееся снижение ФА в мозолистом теле у больных с ЦД, возможно, связано с уменьшением количества аксонов, соединяющих корковые регионы двух полушарий [13, 25].

Роль нейровизуализации в контроле эффективности лечения фокальной дистонии

Основу современной нейрофармакологической коррекции ФД составляют локальные инъекции ботулинического токсина (БТ) – периферического блокатора холинергической трансмиссии. Клинический эффект ботулинотерапии проявляется обратимой миорелаксацией, корреляты кото-

рой определяют на различных уровнях ЦНС с помощью электрофизиологических и визуализационных исследований. Обсуждается наличие у БТ непрямого центрального действия, что может быть подтверждено современными методами нейровизуализации. Тестирование возможного влияния БТ на обнаруженные при ФД патологические изменения является одной из целей большинства функциональных и структурных исследований.

фМРТ-картирование краниальной дистонии, проведенное С. Dresel и соавт., продемонстрировало частичное снижение повышенной активности постцентральной извилины и каудальной *дополнительной* моторной зоны при синдроме Мейжа (сочетание БСП и оромандибулярной дистонии) в результате терапии БТ [19]. Эффективное лечение БТ больных с ЦД приводило к редукции активации ипсилатеральной дополнительной моторной зоны и дорзальной премоторной коры. По данным фМРТ, сенсомоторные карты больных после лечения показали значимо меньшую активацию в сравнении с контролем [50].

А.Д. Blood и соавт. изучали с помощью технологии ДТВ изменения структуры белого вещества у больных с ЦД и ФДР до и после лечения БТ [7]. Было найдено одностороннее увеличение ФА в сравнении с контролем в петле лентокулярного ядра, нормализовавшееся через 4 недели после лечения БТ. Отмеченная асимметрия белого вещества до лечения могла отражать процессы, зависящие от микроструктурных изменений в проекции волокон нейронов с патологической активностью. По мнению авторов, маловероятно, что наблюдавшаяся после БТ-лечения нормализация является постоянным феноменом, поскольку асимметрия не была связана с клиническим эффектом после более ранних инъекций БТ.

В ПЭТ-исследовании больных с ПС лечение БТ не привело к нормализации поврежденной активности первичной моторной коры, но при этом увеличило уровень активации париетальной коры и каудальной дополнительной моторной зоны [12].

Заключение

Описанные технологии современной функциональной и структурной нейровизуализации выявляют изменения преимущественно в трех регионах головного мозга, играющих, предположительно, ключевую роль в патофизиологии дистонии — в подкорковых структурах, сенсомоторной коре и мозжечке. Таким образом, нейровизуализационные исследования подтверждают гипотезу о сетевом характере патогенеза фокальной дистонии, вовлекающего сенсомоторные центры на разных уровнях ЦНС. Ни одно из исследований не смогло определить первоисточник дистонии, но визуализационная картина разных клинических форм ФД имеет достаточно сопоставимый и однонаправленный характер. Это позволяет предполагать существование общего патофизиологического механизма, который реализуется в виде дистонии в той или иной части тела. Существующие отдельные расхождения результатов отражают, наиболее вероятно, методологические различия проведенных исследований.

Будущие работы с применением технологий мультимодальной нейровизуализации на большем числе наблюдений, с учетом унификации исследований и нивелированием методических различий, позволят дать доказательную характеристику как функционального, так и структурного статуса больных с ФД и тем самым обеспечить дальнейшее изучение патогенеза дистонии.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2003.
2. Костич В.С. Дистонические синдромы: современное состояние проблемы. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. Иллариошкина С.Н., Яхно Н.Н.). М., 2008: 213–216.
3. Маркова Е.Д. Дистонические гиперкинезы. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С.). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 282–290.
4. Baker R.S., Andersen A.H., Morecraft R.J., Smith C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. J. Neuroophthalmol. 2003; 23: 11–15.
5. Black K.J., Ongur D., Perlmuter J.S. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. Neurology. 1998; 51: 819–824.
6. Blood A.J., Flaherty A.W., Choi J.K. et al. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. Ann. Neurol. 2004; 55: 744–748.
7. Blood A.J., Tuch D.S., Makris N. et al. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. Neuro. Report. 2006; 17: 1251–1255.
8. Bonilha L., de Vries P.M., Vincent D.J. et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. Mov. Disord. 2007; 22: 1110–1116.
9. Bradley D., Whelan R., Walsh R. et al. Comparing endophenotypes in adult-onset primary torsion dystonia. Mov. Disord. 2010; 25:84–90.
10. Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9(3): 222–34.
11. Butterworth S., Francis S., Kelly E. et al. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. Mov. Disord. 2003; 18: 673–682.
12. Ceballos-Baumann A.O., Sheean G., Passingham R.E. et al. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. Brain. 1997; 120:571–582.
13. Colosimo C., Pantano P., Calistri V. et al. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76: 1591–1593.
14. Delmaire C., Krainik A., Tezenas du M.S. et al. Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. Neurology. 2005; 64:1391–1396.
15. Delmaire C., Vidailhet M., Elbaz A. et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. Neurology. 2007; 69: 376–380.
16. Delmaire C., Vidailhet M., Wassermann D. et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. Arch. Neurol. 2009; 66: 502–508.
17. de Vries P.M., Johnson K.A., de Jong B.M. et al. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. Clin. Neurol. Neurosurg. 2008; 110: 120–128.

18. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61: 1228–1231.
19. Dresel C., Haslinger B., Castrop F. et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain*. 2006; 129: 36–46.
20. Dresel C., Bayer F., Castro F. et al. Botulinum Toxin Modulates Basal Ganglia But Not Deficient Somatosensory Activation in Orofacial Dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1496–1502.
21. Egger K., Mueller J., Schocke M. et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22:1538–1542.
22. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. *J. Neurol.* 2000; 247: 787–792.
23. Esmaeli-Gutstein B., Nahmias C., Thompson M. et al. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 15: 23–27.
24. Etgen T., Muhlau M., Gaser C., Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 1017–1020.
25. Fabbrini G., Pantano P., Totaro P. et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 185–189.
26. Feiwell R.J., Black K.J., McGee-Minnich L.A. et al. Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm. *Neurology*. 1999; 52: 291–297.
27. Garraux G., Bauer A., Hanakawa T. et al. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 736–739.
28. Granert O., Peller M., Gaser C. et al. Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *Neuroimage*. 2011; 54: 32–41.
29. Granert O., Peller M., Jabusch H.C. et al. Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J.N.N.P.* 2011; 24: 1–7.
30. Haslinger B., Erhard P., Dresel C. et al. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology*. 2005; 65: 1562–1569.
31. Hu X.Y., Wang L., Liu H., Zhang S.Z. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin. Med. J.* 2006; 119: 1263–1271.
32. Huang S.C., Carson R.E., Hoffman E.J. et al. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and ¹⁵O-water. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1983; 3: 141–153.
33. Hutchinson M., Nakamura T., Moeller J.R. et al. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology*. 2000; 55: 673–677.
34. Ibanez V., Sadato N., Karp B. et al. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*. 1999; 53: 96–105.
35. Islam T., Kupsch A., Bruhn H. et al. Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol. Sci.* 2009; 30: 219–226.
36. Kadota H., Nakajima Y., Miyazaki M. et al. An fMRI study of musicians with focal dystonia during tapping tasks. *J. Neurol.* 2010; 257: 1092–8.
37. Kerrison J.B., Lancaster J.L., Zamarripa F.E. et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 846–852.
38. Leenders K., Hartvig P., Forsgren L. et al. Striatal [¹¹C]-N-methylspiperone binding in patients with focal dystonia (torticollis) using positron emission tomography. *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement.* 1993; 5: 79–87.
39. Lerner A., Shill H., Hanakawa T. et al. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage*. 2004; 21: 904–913.
40. Magyar-Lehmann S., Antonini A., Roelcke U. et al. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov. Disord.* 1997; 12: 704–708.
41. Martino D., Di Giorgio A., D'Ambrosio E. et al. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: A voxel-based morphometry study. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1907–1912.
42. Mori S., Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006; 51: 527–539.
43. Nahab F.B., Hallett M. Current Role of Functional MRI in the Diagnosis of Movement Disorders. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2010; 20: 103–110.
44. Naumann M., Magyar-Lehmann S., Reiners K. et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 322–328.
45. Nelson A.J., Blake D.T., Chen R. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol.* 2009; 66: 146–154.
46. Obermann M., Yaldizli O., De G.A. et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22:1117–1123.
47. Oergren T., Stone-Elender S., Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov. Disord.* 1998; 13: 497–508.
48. Oga T., Honda M., Toma K. et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*. 2002; 125: 895–903.
49. Ogawa S., Lee T., Nayak A. et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 68–78.
50. Opavsky R., Hlustik P., Otruba P., Kanovsky P. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: A functional MRI study. *J. Neurol. Sci.* 2011; 306: 71–75.
51. Pantano P., Totaro P., Fabbrini G. et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 81–84.
52. Peller M., Zeuner K.E., Munchau A. et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*. 2006; 129: 2697–2708.
53. Perlmuter J.S., Stambuk M.K., Markham J. et al. Decreased [¹⁸F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *J. Neurosci.* 1997; 17: 843–850.
54. Preibisch C., Berg D., Hofmann E. et al. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurol.* 2001; 248: 10–17.
55. Pujol J., Roset-Llobet J., Rosines-Cubells D. et al. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage*. 2000; 12: 257–267.
56. Reivich M., Kuhl D., Wolf A. et al. A model of diaschisis in the cat using middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurol. Scand.* 1977; Suppl; 64:190.
57. Roy C., Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.* 1890; 11: 85–108.
58. Schmidt K.E., Linden D.E., Goebel R. et al. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology*. 2003; 60: 1738–1743.
59. Simonyan K., Ludlow C.L. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. *Cereb. Cortex*. 2010; 20: 2749–2759.
60. Suzuki Y., Mizoguchi S., Kiyosawa M. et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J. Neurol.* 2007; 254: 890–896.
61. Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*. 1975; 114: 89–98.
62. Wu C.C., Fairhall S.L., McNair N.A. et al. Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81: 659–665.
63. Zoons E., Booij J., Nederveen A.J. et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – A review. *NeuroImage*. – 2011; 56: 1011–1020.

Role of modern neuroimaging in the studies of focal dystonia

S.L. Timerbaeva

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

Key words: focal dystonia, neuroimaging, functional MRI, voxel-based morphometry, positron emission tomography

Presented is a detailed analysis of different modern neuroimaging technologies used for studying pathophysiological mechanisms and morpho-physiological substrate of primary focal dystonia. Main attention is paid to functional MRI and voxel-based

morphometry. Various applications of these methods for the purposes of basic neurology and neurophysiology, as well as for control of the effects of ongoing treatment, are summarized and discussed.

Контактный адрес: Тимербаева София Леонидовна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-03; e-mail: sofia@neurology.ru

Миотоническая дистрофия 2-го типа

Г.Е. Руденская, А.В. Поляков

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

Миотоническая дистрофия 2-го типа (ДМ2) — аутосомно-доминантная болезнь, связанная с экспансией 4-нуклеотидных повторов «цитозин-цитозин-тимин-гуанин» (ЦЦТГ) в гене ZNF9. Клинически ДМ2 описана в середине 1990-х гг., молекулярно-генетическая природа установлена в начале 2000-х гг. ДМ2 встречается реже, чем ДМ1, однако достаточно распространена у европейцев. В клинической картине преобладает сходство с ДМ1, но есть существенные отличия: более позднее начало, проксимальный характер миопатии, менее выраженная миотония, наличие миалгии и др. Клинические особенности затрудняют диагностику, ряд случаев своевременно не выявляется. В МГНЦ РАМН проводится ДНК-диагностика ДМ2, подтверждены на молекулярном уровне несколько случаев данного заболевания.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия 2-го типа, ген *ZNF9*, повторы ЦЦТГ, проксимальная миотоническая миопатия, миалгия, мультисистемное поражение

Миотоническая дистрофия (ДМ) — самая частая наследственная мышечная болезнь у взрослых, ее средняя частота 1:8000 чел. (сокращение «ДМ» соответствует международному «ДМ» — «*dystrophia myotonica*» и позволяет избежать путаницы с «МД» — «мышечная дистрофия»). Классическая клиническая картина этой аутосомно-доминантной болезни хорошо известна: миодистрофия (дистальных мышц конечностей, мышц лица и глотки) в сочетании с миотонией и разнообразными внешнемышечными симптомами. На протяжении многих лет ДМ считалась единым заболеванием. В 1992 г. установлены ген *DMPK* (*dystrophia myotonica protein kinase*) в локусе 19q13.3 и патогенная мутация — увеличенная вставка тринуклеотидных повторов «цитозин-тимин-гуанин» (ЦТГ). Молекулярно-генетическая расшифровка объяснила многосистемность поражения и характерную для ДМ антиципацию — утяжеление и «омоложение» болезни в нисходящих поколениях, особенно при наследовании от матери [27].

Вскоре после раскрытия молекулярно-генетической природы ДМ появились данные о ее возможной генетической гетерогенности. С одной стороны, в части семей с клинической картиной ДМ отсутствовали сцепление с локусом и мутация в гене *DMPK*, а также мутации генов ионных каналов, вызывающих недистрофические миотонии [7, 47]. Форму, не связанную с *DMPK*, обозначили как ДМ2, а «классическую» — как ДМ1. Кроме того, с 1994 г. неоднократно описывали особую ДМ с рядом атипичных признаков, в частности, проксимальным характером миопатии; эту форму называли проксимальной миотонической миопатией: PROMM [7, 20, 30, 31, 38, 40]. В 1998 г. картирован [28] и в 2001 г. идентифицирован [16] ген ДМ2 — *ZNF9* (zink finger protein 9). Мутация представляет собой увеличенную вставку 4-нуклеотидных повторов ЦЦТГ в интроне 1: нормальные аллели содержат до 30 повторов, мутантные — от 75 до 11000, в среднем около 5000. Молекулярно-генетические исследования доказали, что PROMM и ДМ2 — одна и та же болезнь, за ней закрепилось название ДМ2 (термин PROMM сейчас мало используется). За прошедшее десятилетие в мире накоплены сотни верифицированных наблюдений. ДНК-диагностика ДМ2 впервые в стране проводится в МГНЦ РАМН с 2008 г. [8], диагноз подтвержден в 4-х

семьях. В отечественной литературе есть обзорные публикации [1]. Хотя ДМ2 считается гораздо более редкой, чем ДМ1, она распространена достаточно широко, но — в отличие от повсеместно распространенной ДМ1 — избирательно в европейских популяциях, особенно в Германии, Северной Европе, Чехии и у выходцев оттуда [5]. В последние годы показано, что распространенность ДМ2 значительно выше, чем считалось ранее, но не все случаи диагностируются, особенно у пожилых больных [42, 52]. По данным Т. Suominen и соавт. [44], частота мутации ДМ2 в Финляндии — 1:1830, т.е. даже больше, чем ДМ1. Исследования гаплотипов семей из разных стран свидетельствуют о том, что мутация ДМ2 в европейских популяциях происходит от общего предка, ее возраст — 200–540 поколений, распространение связано с эффектом родоначальника [3, 4, 15]. Описания ДМ2 в семьях неевропейского происхождения единичны [4, 15, 35]. Общевропейский гаплотип обнаружен в семье из Афганистана [15] и семье из Марокко [4]. Вместе с тем, у пока единственной японской больной гаплотип отличается: очевидно, у европейцев и японцев мутация ДМ2 имеет разное происхождение [35].

Очень большой размер вставки ЦЦТГ-повторов в мутантном аллеле, ее соматическая нестабильность и вариабельность числа повторов в норме могут затруднять практическую ДНК-диагностику и интерпретацию результатов. J. Day и соавт. [7], обследовавшие 133 семьи, выявили мутацию методом блот-гибридизации по Саузерну только у 80% несомненных носителей; авторы разработали метод, повысивший выявляемость до 99%. Используются и другие методы ДНК-диагностики, при которых может не определяться точное число повторов в мутантном аллеле. Для ДМ2, однако, это не является минусом, т.к. размер вставки не коррелирует с фенотипом и не имеет прогностического значения.

В клинической картине ДМ2 преобладает сходство с ДМ1, но есть и ряд отличий — количественных (частота и выраженность тех или иных симптомов) и качественных. Сходство объясняют токсическим действием РНК, тогда как фенотипические отличия ДМ2 могут быть связаны с аномальным количеством белка *ZNF9* [27, 50]. Сходство и различия между двумя формами есть и в нарушениях экспрессии некоторых других генов [37]. Сравнительные

таблица 1: Сравнительные характеристики дистрофической миотонии 1-го и 2-го типов.

Характеристики	ДМ1	ДМ2
Общие характеристики		
Распространение	повсеместное	у европейцев
Доля в структуре ДМ	преобладающая	меньшая
Наследование	доминантное	доминантное
Возраст начала (годы)	0–65, средний 25	10–70, средний 48
Врожденная форма	+	очень редко (?)
Клиническая антиципация	+	нет
Прогноз	хуже	лучше
Мышечные симптомы		
Миопатия:		
Мимические мышцы	+	редко
<i>M. levat. palp. super. (птоз)</i>	+	редко
Мышцы глотки и языка	+	реже, нетяжелая
<i>M. sternocleidomastoideus</i>	+	редко
Мышцы тазового пояса	на поздней стадии	на ранней стадии
Дистальные мышцы	+	мышцы кисти
Миалгия	±	+
Миотония	+	+
Гипертрофия икроножных мышц	–	+
Активность КФК	↑≤3-кратно или N	↑<10-кратно или N
Пораженные мышечные волокна	1-го типа	2-го типа
Другие симптомы		
Катаракта	+	+
Облысение	+	+
Сердечная аритмия	+	гораздо реже
Гипогонадизм	+	~20%
Глухота	~20%	~20%
Гиперсомния	+	редко
Гипергидроз	реже	+
Когнитивные расстройства	+ (разной степени)	редко, негрубые
Сахарный диабет, тип 2	~10%	~20%
Молекулярно-генетические характеристики		
Локус	19q13.3	3q21
Ген	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
Мутация	ЦТГ-повторы	ЦТГ-повторы
Число повторов в мутантном аллеле	100–4000	75–11000 в среднем ~5000
Связь фенотипа с мутацией	+	–
Антиципация	+	не выражена или обратная

характеристики ДМ1 и ДМ2 приведены в табл. 1. По возрасту начала ДМ1 и ДМ2 частично перекрываются, но в среднем ДМ2 начинается существенно позже: дебют после 40–50 лет для ДМ1 является редкостью, а для ДМ2 – типичным.

Важная отличительная особенность ДМ2 – практическое отсутствие врожденных и очень ранних форм [5, 34], есть лишь два недавних наблюдения, расцененных как врожденная ДМ2 [13, 29]. В отличие от ДМ1, при которой возраст начала тесно коррелирует с размером вставки, при ДМ2 такой зависимости нет [3, 15]. Это же относится к

антиципации: если ДМ1 – классический пример антиципации, то при ДМ2 она по меньшей мере не выражена. Некоторые ранние работы указывали на антиципацию при PROMM [38], однако в дальнейшем антиципация при ДМ2 не нашла подтверждения. На молекулярно-генетическом уровне, напротив, обнаружена «обратная антиципация» – уменьшение числа повторов при передаче мутации, что выявили уже при идентификации гена [16]. В 133 семьях, проанализированных J. Day и соавт. [7], размер вставки у больных потомков был меньше, чем у родителей, в среднем на 4250 повторов. Как уже отмечено, это не коррелирует с фенотипом. Лучший прогноз ДМ2 по сравнению с ДМ1 обусловлен не только более поздним началом, но и течением – часто нетяжелым и даже стертым, хотя нередки и выраженные случаи.

Основные симптомы ДМ2 – мышечные. Миопатия имеется в подавляющем большинстве случаев, например, у 82% из 379 больных, обследованных J. Day и соавт. [7]. Важнейшее отличие миопатического синдрома – поражение мышц тазового пояса и бедер (часто не очень тяжелое), дистальная слабость ног появляется позже. В руках преобладает дистальная слабость (кисти), но проксимальная миопатия рук тоже имеется. Возможна гипертрофия икроножных мышц. Атипичным является атлетическое телосложение, описанное в одной семье у двоих больных [51]. Вовлечение мышц лица, придающее характерный облик больным ДМ1, для ДМ2 нехарактерно, как и поражение глоточных мышц, вызывающее дисфагию. Из 29 голландских больных дисфагия при приеме жидкости имелась у 38%, твердой пищи – у 41% (так же часто, как при ДМ1), но в отличие от ДМ1 дисфагия была легкой и даже у пожилых больных не вела к потере веса и не осложнялась аспирационной пневмонией [48, 49]. Активность КФК варьирует, но может быть значительно выше, чем при ДМ1. Миопатия при ДМ1 и ДМ2 различается и на патоморфологическом уровне: если при ДМ1 преимущественно страдают мышечные волокна 1-го типа, то при ДМ2 поражены волокна 2-го типа: выявляются их атрофические и гипертрофические изменения, центральная нуклеация [26, 53], субсарколеммная вакуолизация волокон [51]. МРТ мышц диагностически полезна при ДМ1, но не при ДМ2, т.к. при ней морфологические изменения мышц выражены меньше [11].

Миотония, также имеющаяся в большинстве случаев, обычно предшествует миопатии, но может быть легкой, и многие больные обращаются к врачу лишь с появлением слабости. Миотония, даже субклиническая – не облигатный симптом: в выборке J. Day и соавт. [7] ЭМГ-признаки миотонии отсутствовали у 10% больных, а по данным N. Young и соавт. [59], проанализировавших результаты игольчатой ЭМГ у 49 больных из клиники Мэйо, миотонические разряды не регистрировались или были минимальными почти в трети случаев; авторы подчеркивают, что отсутствие миотонии не следует преувеличивать в диагностике. E. Logigian и соавт. [19] отмечают различия между ДМ1 и ДМ2 по ЭМГ-характеристикам миотонических разрядов: выраженности, характеру, распределению.

Важным симптомом, нередко определяющим состояние больных, является миалгия (нехарактерная для ДМ1 и большинства других наследственных мышечных болезней). У ряда больных это ведущая жалоба [9]. Мышечные боли различны по локализации, могут индуцироваться охлаждением и особенно нагрузкой, но беспокоят и в покое, в частности, по ночам; нередко болезненность при пальпации мышц, но крампи нехарактерны. Миалгия

может затенять другие симптомы ДМ2 и затрудняет диагностику. Так, ДМ2 можно принять за фибромиалгию — болезнь невыясненной природы, особенно распространенную у женщин среднего и пожилого возраста. Действительно, симптомы обеих болезней частично перекрываются: миалгия разной локализации, утомляемость, утренняя скованность, нарушения сна, отсутствие патологии суставов и клинико-лабораторных признаков воспаления. При ДНК-диагностике ДМ2 из 63 больных с диагнозом фибромиалгии мутации были обнаружены у двоих (3,2%) и отсутствовали в контрольной группе из 200 чел. [2]. Таким образом, в дифференциальной диагностике фибромиалгии и других невоспалительных мышечно-скелетных болей, в частности, у пожилых больных, надо учитывать ДМ2.

По частоте и типу катаракты ДМ2 не отличается от ДМ1. По данным J. Day и соавт. [7], катаракта имела у 61% больных, но в пожилом возрасте она развивается практически у всех. Лобное облысение также в равной мере типично для ДМ1 и ДМ2. Поражение сердца при ДМ2 не относится к частым симптомам, но не является исключением: в выборке J. Day и соавт. [7] оно имело у 19% больных. K. Wahbi и соавт. [56] обследовали 38 больных ДМ2 (средний возраст 57 ± 15 лет) в сравнении с ДМ1 и контролем (76 чел. в каждой группе): патология сердца выявлена у 15 больных ДМ2 (нарушения проводимости — у 14, систолическая дисфункция — у 6, суправентрикулярная аритмия — у 6, а 5 больных перенесли инсульт) — существенно чаще, чем в контроле, но реже, чем при ДМ1. Из 297 больных с ДНК-верифицированной ДМ2 выявлено 4 случая внезапной сердечной смерти до 45 лет: три — ранее бессимптомных, один — на фоне сердечной недостаточности; на секции у всех 4 больных обнаружена дилатационная кардиомиопатия, у двух — фиброз проводящей системы сердца [39]. У двух неродственных больных ДМ2 описана аритмия, аналогичная синдрому Бругады — самостоятельной наследственной форме аритмии [33]. Примерно у 20% больных выявляется сахарный диабет или бессимптомная гипергликемия, столько же страдают глухотой/тугоухостью. Гипогонадизм, характерный для ДМ1, при ДМ2 наблюдается гораздо реже, фертильность больных не страдает. Однако анализ течения и исходов беременностей у 42 женщин с верифицированной ДМ2 выявил высокую частоту патологии: из 96 беременностей 17% закончились спонтанным абортom, 27% — преждевременными родами, а угроза преждевременных родов была у 50%; интересно, что у 21% этих женщин симптомы ДМ впервые появились во время беременности и нарастали при последующих беременностях [34]. Манифестация ДМ2 во время беременности отмечена и другими авторами [13, 41]; в наблюдении B. Newman с соавт. [26] миотония у трех сестер с PROMM возникала во время беременностей и исчезала после каждого родов, у двух из них миалгия тоже была связана с беременностью. Механизмы этих влияний, очевидно, гормональных, не установлены.

Явные расстройства со стороны ЦНС для ДМ2 нехарактерны, но нейропсихологические и нейровизуализационные исследования выявляют определенные изменения. V. Sansone и соавт. [36] при динамическом исследовании когнитивных функций у взрослых больных с ДМ1 и ДМ2 выявили в обеих группах одностипные медленно прогрессирующие снижения концентрации внимания без нарушения других функций. V. Romeo и соавт. [34], сравнивая нейропсихологические характеристики и МРТ мозга при ДМ1 и ДМ2, выявили качественно сходные негрубые

изменения, менее выраженные при ДМ2. У 20 больных ДМ1, 9 больных ДМ2 и в контроле проведено комплексное изучение состояния головного мозга, включавшее нейропсихологическое исследование, МРТ и позитронно-эмиссионную томографию [56]. При ДМ1 и ДМ2 найдены качественно сходные изменения, более выраженные при ДМ1: нарушения невербальной кратковременной памяти, уменьшение общего объема серого вещества за счет лобных и теменных долей, уменьшение объема гиппокампа, снижение метаболизма в лобно-височных отделах, более чем у половины — поражение белого вещества. Последнее отмечали еще в некоторых описаниях PROMM 1990-х гг. [10, 18, 20]. M. Minnerop и соавт. [25] обнаружили у больных ДМ2 уменьшение количества белого и серого вещества вдоль средней линии мозга (белого вещества — в основном в мозолистом теле, серого — в стволе, прилежащих таламических и субталамических областях). При патоморфологическом исследовании мозга больного ДМ2, умершего в 71 год от болезни почек, выявлены множественные тау-положительные нейрофибриллярные клубки, аналогичные описанным при ДМ1 с когнитивными нарушениями/умственной отсталостью; этот больной, однако, не имел таких расстройств [19].

Серия исследований ряда симптомов ДМ2 (28–29 больных) в сопоставлении с ДМ1 (около 50 больных) и группой здоровых лиц выполнена в Голландии [45–49]. Почти у 2/3 больных обеих групп отмечены абдоминальные боли и запоры [48]. При ДМ2 обнаружена высокая частота аутоиммунных болезней (21%) и наличие аутоантител (25%), тогда как при ДМ1 — всего у 2%, что не отличалось от контроля [45]. Гиперсомния (дневная сонливость) наблюдалась у 45% больных ДМ1, а при ДМ2 — с той же частотой, что и в контроле (6–7%); отсутствие дневной сонливости — еще одно дифференциально-диагностическое отличие ДМ2. При этом качество ночного сна при ДМ2 нарушено, как и при ДМ1, но по другой причине — в основном из-за миалгии; утомляемость больных с ДМ1 и ДМ2 одинакова [47]. На основе этих работ была проведена суммарная оценка физического, психологического и социального статуса больных по формализованным критериям (состояние здоровья, боли, утомляемость): при ДМ2 показатели оказались примерно теми же, что у взрослых больных ДМ1. Таким образом, хотя ДМ2 имеет в целом более благоприятный прогноз, ее нельзя считать доброкачественной болезнью; основное в симптоматическом лечении ДМ2 — борьба с болевым синдромом и утомляемостью [46].

Рассмотрев симптомы ДМ2, приведем описание нашей больной 55 лет (несемейный случай) [8]. В молодости и зрелом возрасте женщина была активной, подвижной. В 50 лет стала с трудом вставать из положения сидя, затем замедлилась ходьба, появилась слабость в кистях. Миотония проявлялась скованностью при пробуждении. Миалгия возникла в 52–53 года и стала ведущей жалобой, боли не купируются медикаментозно, нарушают сон. В последний год резко снизилось зрение, выявлена двусторонняя катаракта, операция одного глаза осложнилась кровоизлиянием, второй глаз не оперирован. В течение года отмечает снижение слуха, диагностирована двусторонняя тугоухость II ст. Наблюдается тахикардия, появились астмоидные приступы. В неврологическом статусе: миопатический синдром — дистальный и проксимальный; ходит самостоятельно; миотония клинически не выявляется; выражены астения, депрессия. Анализом ДНК была исключена ДМ1, затем подтверждена ДМ2. У дочери мутация не найдена, сын от ДНК-диагностики воздержался.

Данный случай, несмотря на позднее начало, является достаточно тяжелым. Вместе с тем, ДМ2 может протекать в стертой, субклинической форме. Так, у 49-летнего больного в течение 8 лет была повышена активность креатинфосфокиназы (КФК) без жалоб, симптомов поражения мышц и изменений ЭМГ; в мышечном биоптате найдены морфометрические изменения, соответствующие ДМ2 [21]. Картина ДМ2 у больной 61 года включала одностороннюю слабость трехглавой мышцы и повышенную активность КФК, миотония отсутствовала; в биоптате найдены неспецифичные признаки миопатии [22].

Интересны описания врожденной ДМ2, которых всего два [13, 29]: до их появления считали, что врожденной ДМ2 не существует. В отличие от очень тяжелой врожденной ДМ1 оба случая достаточно легкие. В. Kluse и соавт. [14] описали двухлетнего мальчика; болезнь у 35-летней матери началась в ранней юности, во время беременности носила миотония, отмечалось слабое шевеление плода, у ребенка с рождения — мышечная гипотония (при сохраненных рефлексках), задержка двигательного развития: начал сидеть и ползать в 13 мес, стоять — в 18 мес; у матери и сына найдена мутация *ZNF9* с числом повторов около 2500. В семье, описанной D. Renard и соавт. [31], у девочки 2 лет имелась врожденная двусторонняя эквиноварусная деформация стоп без другой патологии. В числе прочих исследований провели ДНК-диагностику ДМ2 и обнаружили мутацию с небольшим числом повторов 85; мутация с 88 повторами была найдена у матери с субклиническими симптомами в виде гипертрофии икроножных мышц и единичных миотонических разрядов при ЭМГ; за последующие 3 года новых симптомов у девочки не появилось. Ранее врожденную деформацию стоп при ДМ2 не описывали (в отличие от ДМ1), и ДМ2 оказалась неожиданной находкой. После этой публикации появились дополнительные сведения о первом больном, тоже имевшем врожденную деформацию стоп; в 5 лет негрубо отставал в психомоторном развитии, миотонии не было [12]. Обе группы авторов рекомендуют учитывать возможность врожденной ДМ2 при идиопатической врожденной эквиноварусной деформации и проводить ДНК-диагностику.

Таким образом, ДМ2 фенотипически весьма разнообразна, что не связано с числом ЦЦТГ-повторов в мутантном гене. Есть указания на модифицирующее влияние других генов. Интересны данные о сочетанной сегрегации ДМ2 и мутаций гена хлорных каналов *CLCN1*, ответственного за миотонию Томсена/Беккера. Первые такие наблюдения появились еще до идентификации гена *ZNF9* [18, 40]. В греческой семье 49-летняя мать, сын и дочь страдали ПРОММ с проксимальной миопатией, легкой миотонией и катарактой; у матери и одного из детей в гене *CLCN1* была найдена мутация Arg894Stop в гетерозиготном состоянии; авторы расценили сочетание как случайное [18]. Позже ДМ2 в семье подтвердили анализом ДНК [14]. В норвежской семье с ПРОММ эта же мутация *CLCN1* в гетерозиготном состоянии была найдена у всех больных [40]. В другой большой норвежской семье у 15 обследованных больных имелась мутация *ZNF9*, у 6 из них — в сочетании с гетерозиготностью по мутации Phe413Cys гена *CLCN1* [12]. Хотя эта мутация, как и мутация Arg894Stop, характерна для аутосомно-рецессивной миотонии Беккера и сама по себе не должна проявляться в гетерозиготном состоянии, она, по мнению авторов, утяжеляла миотонию и тем самым частично определяла выраженные внутрисемейные различия [42]. Т. Suominen и соавт. [45] обследовали больных с ДМ2 и здоровых лиц из Германии и Финляндии, а также больных ДМ1 из Германии: частота гетерозиготного носительства мутаций *CLCN1* при ДМ2 (5%) оказалась значимо выше, чем в контроле (1,6%), а при ДМ1 не отличалась от контроля. Наряду с этим есть данные о возможном модифицирующем действии мутаций *ZNF9* на проявление генов других нервно-мышечных болезней: мутации *ZNF9* найдены у больных с другими формами [42]. Эта проблема и ряд других вопросов патогенеза ДМ2 требуют дальнейшего изучения.

В заключение подчеркнем важность диагностической настороженности в отношении ДМ2 неврологов и других специалистов, в чье поле зрения попадают больные. Надежный, быстрый и недорогой анализ ДНК позволяет проверить диагностическое предположение.

Список литературы

1. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии: обзор литературы. Междунардн. неврологич. журн. 2007; 3 <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-109/-155>.
2. Abbruzzese C., Krahe R., Liguori M. et al. Myotonic dystrophy phenotype without expansion of (CTG)_n repeat: an entity distinct from proximal myotonic myopathy (PROMM)? J. Neurol. 243: 715–721, 1996. [PubMed: 8923304].
3. Auvinen S., Suominen T., Hannonen P. et al. Myotonic dystrophy type 2 found in two of sixty-three persons diagnosed as having fibromyalgia. Arthr. Rheum. 2008; 58: 3627–3731.
4. Bachinski L.L., Czernuszcwicz T., Ramagli L.S. et al. Premutation allele pool in myotonic dystrophy type 2. Neurology 72: 490–497, 2009. [PubMed: 19020295]
5. Bachinski L., Udd B., Meola G. et al. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG)_n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 835–848.
6. Coenen M., Tieleman A., Schijvenaars M. et al. Dutch myotonic dystrophy type 2 patients and a North-African DM2 family carry the com-

- mon European founder haplotype. Eur. J. Hum. Genet. 2011; 19: 567–570.
7. Day J., Ricker K., Jacobsen J. et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology 2003; 60: 657–664.
8. Day J., Roelofs R., Leroy B. et al. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). Neuromusc. Disord. 1999; 9: 19–27.
9. Eger K., Schulte-Mattler W., Zierz S. Proximal myotonic myopathy (PROMM). Clinical variability within a family. Nervenarzt 1997; 68: 839–844.
10. Galeeva N., Rudenskaya G., Dadaly E., Polyakov A. Myotonic dystrophy type 2 in Russian families. Eur. J. Hum. Genet. 2010; 8 (Suppl. 1): 330.
11. George A., Schneider-Gold C., Zier S. et al. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. Arch. Neurol. 2004; 61: 1938–1942.
12. Hund E., Jansen O., Koch M. et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. Neurology 1997; 48: 33–37.

13. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: a whole body highfield MRI study. *J. Neurol.* 2006; 253: 753–761.
14. Kruse B., Gal A. Talipes equinovarus as leading symptom of congenital myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2011; 43: 768.
15. Kruse B., Wöhrle D., Steinbach P. et al. Does proximal myotonic myopathy show anticipation? *Hum. Mutat.* 2008; 29: E100–102.
16. Lamont P.J., Jacob R.L., Mastaglia F.L., Laing N.G. An expansion in the ZNF9 gene causes PROMM in a previously described family with an incidental CLCN1 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 343.
17. Liguori C., Ikeda Y., Weatherspoon M. et al. Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 849–862.
18. Liguori C., Ricker K., Moseley M. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–867.
19. Logigian E., Ciafaloni E., Quinn L.C. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485.
20. Mastaglia F., Harker N., Phillips B.A. et al. Dominantly inherited proximal myotonic myopathy and leukoencephalopathy in a family with an incidental CLCN1 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 543–547.
21. Maurage C., Udd B., Ruchoux M. et al. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* 2005; 65: 1636–1638.
22. Meola G., Sansone V., Rotondo G. et al. PROMM in Italy: clinical and biomolecular findings. *Acta Myol.* 1998; 2: 21–26.
23. Merlini L., Sabatelli P., Columbaro M. et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2005; 31: 764–767.
24. Milone M., Batish S., Daube J. Myotonic dystrophy type 2 with focal asymmetric muscle weakness and no electrical myotonia. *Muscle Nerve* 2009; 39: 383–385.
25. Minnerop M., Luders E., Specht K. et al. Grey and white matter loss along cerebral midline structures in myotonic dystrophy type 2. *J. Neurol.* 2008; 255: 1904–1909.
26. Newman B., Meola G., O'Donovan D. et al. Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy. *Neuromusc. Disord.* 1999; 9: 144–149.
27. OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
28. Pisani V., Panico M.B., Terracciano C. et al. Preferential central nucleation of type 2 myofibers is an invariable feature of myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1405–1411.
29. Raheem O., Olufemi S., Bachinski L. et al. Mutant (CCTG)_n expansion causes abnormal expression of zinc finger protein 9 (ZNF9) in myotonic dystrophy type 2. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 3025–3036.
30. Ranum L., Rasmussen P., Ben Ranum L. et al. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nature Genet.* 1998; 19: 196–198.
31. Renard D., Rivier F., Dimeglio A., Labauge P. Congenital talipes equinovarus associated with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010; 42: 457.
32. Ricker K., Koch M., Lehmann-Horn F. et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448–1452.
33. Ricker K. Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J. Neurol.* 1999; 246: 334–338.
34. Romeo V., Pegoraro E., Ferrati C. et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J. Neurol.* 2010; 257: 1246–1255.
35. Rudnik-Schöneborn S., Schaupp M., Lindner A. et al. Brugada-like cardiac disease in myotonic dystrophy type 2: report of two unrelated patients. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 191–194.
36. Rudnik-Schöneborn S., Schneider-Gold C., Raabe U. et al. Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2006; 66: 579–580.
37. Saito T., Amakusa Y., Kimura T. et al. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. *Neurogenetics* 2008; 9: 61–63.
38. Sansone V., Gandossini S., Cotelli M. et al. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol. Sci.* 2007; 28: 9–15.
39. Santoro M., Modoni A., Masciullo M. et al. Analysis of MTMR1 expression and correlation with muscle pathological features in juvenile/adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and in myotonic dystrophy type 2 (DM2). *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 89: 158–168.
40. Schneider C., Ziegler A., Ricker K. et al. Proximal myotonic myopathy: evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. *Neurology* 2000; 55: 383–388.
41. Schoser B., Ricker K., Schneider-Gold C. et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2004; 63: 2402–2404.
42. Sun C., Henriksen O.A., Tranebjaerg L. Proximal myotonic myopathy: clinical and molecular investigation of a Norwegian family with PROMM. *Clin. Genet.* 1999; 56: 457–461.
43. Sun C., Van Ghelue M., Tranebjaerg L. et al. Myotonia congenita and myotonic dystrophy in the same family: coexistence of a CLCN1 mutation and expansion in the CNBP (ZNF9) gene. *Clin. Genet.* 2011 [Epub ahead of print].
44. Suominen T., Bachinski L., Auvinen S. et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19: 776–782.
45. Suominen T., Schoser B., Raheem O. et al. High frequency of co-segregating CLCN1 mutations among myotonic dystrophy type 2 patients from Finland and Germany. *J. Neurol.* 2008; 255: 1731–1736.
46. Thornton C., Griggs R., Moxley R. et al. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 269–272.
47. Tieleman A., den Broeder A., van de Logt A., van Engelen B. Strong association between myotonic dystrophy type 2 and autoimmune diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 1293–1295.
48. Tieleman A., Jenks K., Kalkman J. et al. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J. Neurol.* 2011; Apr 3. [Epub ahead of print].
49. Tieleman A., Knoop H., van de Logt A. et al. Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 963–967.
50. Tieleman A., Knuijt S., van Vliet J. et al. Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2. *Neuromusc. Disord.* 2009; 19: 196–198.
51. Tieleman A., van Vliet J., Jansen J. et al. Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2. *Neuromusc. Disord.* 2008; 18: 646–649.
52. Todd P., Paulson H. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 291–300.
53. Toth C., Dunham C., Suchowersky O. et al. Unusual clinical, laboratory, and muscle histopathological findings in a family with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2007; 35: 259–264.
54. Udd B., Meola G., Krahe R. et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders. *Neuromusc. Disord.* 2011; 21: 443–450.
55. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857.
56. Wahbi K., Meune C., Bécane H. et al. Left ventricular dysfunction and cardiac arrhythmias are frequent in type 2 myotonic dystrophy: a case control study. *Neuromusc. Disord.* 2009; 19: 468–472.
57. Washington University Neuromuscular Disease Database: <http://neuromuscular.wustl.edu>.
58. Weber Y., Roebeling R., Kassubek J. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010; 74: 1108–1117.
59. Young N., Daube J., Sorenson E., Milone M. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010; 41: 758–762.

Myotonic dystrophy type 2

G.E. Rudenskaya, A.V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: yotonic dystrophy type 2, *ZNF9* (*CNBPI*) gene, CCTG repeats, proximal myotonic myopathy, myalgia, multisystem involvement

Myotonic dystrophy, type 2 (DM2) is an autosomal dominant disorder caused by expansion of the CCTG repeats in the zink finger protein-9 gene (*ZNF9*). It has been clinically reported in the middle 1990th. DM2 is less frequent than “classic” DM1, yet is relatively common, mostly in Europeans. Like DM1, DM2 is a multisystem disorder, and main distinctions from

DM1 are: relatively late onset, proximal character of myopathy, less severe myotonia, presence of myalgia, etc. Clinical features complicate the diagnosis, and a number of cases cannot be identified on time. In the Research Centre for Medical Genetics the DNA diagnostics of DM2 is now available, and several cases have been confirmed molecularly.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна — докт. мед. наук, гл. науч. сотр. научно-консультативного отдела
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1; e-mail: geruden@gmail.com;

Поляков А.В. — зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН.

Клинический полиморфизм цереброваскулярных заболеваний при патологии брахиоцефальных артерий

М.М. Танащян, О.В. Лагода, А.В. Червяков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Цереброваскулярные заболевания — важнейшая причина заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз. Полиморфизм клинической симптоматики, обусловленный не только поражением брахиоцефальных артерий, но и одновременным вовлечением в атеросклеротический процесс различной степени выраженности других сосудов, обуславливает нередкие трудности диагностики. В статье приведены наблюдения за пациентами с распространенным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и выраженной вариабельностью клинических проявлений. Обсуждаются вопросы рациональной диагностики и общие подходы к лечению атеросклероза, а также вопросы асимптомных стенозов брахиоцефальных артерий, «немых» инфарктов мозга и факторов риска развития атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, брахиоцефальные артерии, клинический полиморфизм, асимптомный стеноз, «немые» инфаркты мозга

Цереброваскулярные заболевания — важнейшая причина заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм НМК, является генерализованный атеросклероз [4, 12]. Атеросклероз (от греч. *ἄθερος* — мякина, каша, *σκληρός* — твердый, плотный) — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения обмена (в первую очередь липидного) в стенке сосуда и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в его интиму. 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.) [40]. Возникая в одном сосудистом бассейне и постепенно прогрессируя, атеросклероз вовлекает и другие артериальные системы, приводя к формированию распространенного атеросклеротического поражения [3, 38].

Сегодня доминируют две основные гипотезы развития и прогрессирования атеросклероза: липидно-инфильтрационная и гипотеза «ответ на повреждение».

Согласно липидной теории атеросклероза, предложенной Н.Н. Аничковым [15], пусковой момент в развитии атеросклероза — инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. Гипотеза «ответ на повреждение» [35, 36] ставит во главу угла повреждение целостности эндотелия в качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса. Основные факторы риска развития атеросклероза: курение, артериальная гипертензия, дисли-

пидемия, бактерии и вирусы, модифицированные липопротеины [18]. На месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму и запуском деструктивных процессов в сосудистой стенке.

В настоящее время все большее значение придается новой концепции, интегрирующей патоморфологические и клинические данные. Основной идеей данной теории является положение, что разрастание атеросклеротической бляшки (АСБ) может идти не только внутрь просвета, приводя к стенозам сонных артерий (СА), но и в стенку сосуда, что приводит к повреждению эндотелия (а также, возможно, и других слоев сосудистой стенки), выделению активных веществ, инициирующих ранний тромбоз. На первых стадиях атеросклероз протекает клинически асимптомно, и лишь активная дестабилизация атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием и тромбозом (атеротромбоз и атероземболия) приводит к развитию жизненно опасных осложнений, в т.ч. к инфаркту миокарда, инсульту и др. [19, 30].

Наличие у пациента атеросклеротического поражения коронарных артерий и артерий нижних конечностей, нарушений липидного обмена (повышение цифр общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), изменений в системе гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов, гематокрита, вязкости крови), сахарного диабета и артериальной гипертензии, а также курение заметно повышает риск развития стеноза внутренней сонной артерии (ВСА), в т.ч. и клинически асимптомного.

В последнее время благодаря активному развитию и внедрению современных ультразвуковых и нейровизуализационных методов исследования — дуплексного сканирова-

ния (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), магнитно-резонансной ангиографии (МРА), контрастной ангиографии — отмечается рост выявляемости пациентов с клинически асимптомными поражениями СА. В мультицентровом триале ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) за «асимптомный» был принят стеноз СА, в бассейне кровоснабжения которой отсутствовали преходящие или стойкие очаговые неврологические симптомы [39]. При этом у пациента могут иметься определенные признаки дисциркуляторной энцефалопатии. В другом определении асимптомного стеноза у пациентов должна отсутствовать очаговая неврологическая симптоматика в зоне кровоснабжения обеих СА [21].

При скрининговом исследовании с помощью метода ДС асимптомный стеноз СА, превышающий 50% от просвета сосуда, выявлялся у 2–8% из всех обследованных, а стеноз более 80% был выявлен у 1–2% в общей популяции [27, 29]. При наблюдении за пациентами с асимптомным стенозом ВСА ежегодный риск инсульта в течение первого года составляет 2–6%, в последующем уменьшаясь до 2–3% в год [12, 17, 26]. По другим данным при асимптомном стенозе с сужением просвета ВСА на 75% и более риск инсульта составляет 5,5% в год, а при стенозе с сужением просвета на 60% — 11% в течение последующих 5 лет.

Проявления атеротромбоза в одном сосудистом бассейне (коронарный, каротидный и др.) резко увеличивают риск развития атеротромбоза в других сосудистых руслах [20]. Согласно данным самого крупного международного регистра по атеротромбозу REACH (2007), каждый четвертый из более чем 40 тыс. пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна имеет проявления атеротромбоза в виде цереброваскулярных заболеваний и/или атеросклероза сосудов нижних конечностей. Так, патология СА сочетается с атеросклерозом коронарных артерий и ишемической болезнью сердца (ИБС) в 33–37% случаев [10]. При этом частота больших ишемических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация) удваивается у пациентов с множественным поражением сосудов по сравнению с пациентами, имеющими проявления атеротромбоза только в одном сосудистом бассейне.

Сложное мультивариантное сочетание атеросклероза, атеротромбоза, атеротромбоземболии в различных сосудистых системах и бассейнах приводит зачастую к непредсказуемым клиническим проявлениям. Полиморфизм неврологической симптоматики, обусловленный поражением не только БЦА, но и одновременным вовлечением в атеросклеротический процесс различной степени выраженности других сосудов, нередко обуславливает трудности диагностики.

Приводим наблюдения за пациентами с распространенным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и выраженной вариабельностью клинических проявлений.

Пациент 3., 59 лет. Анамнез: длительное время курит по 15 сигарет в день. С 40 лет — боли за грудиной при умеренной физической нагрузке, в 43 года перенес инфаркт миокарда. С 1994 г. — кратковременные эпизоды нарушения речи, неловкость при глотании, пошатывание при ходьбе, транзиторные зрительные нарушения в виде

амавроза с 2-х сторон длительностью до 12 час. Последние 7 лет появились боли в икроножных мышцах при ходьбе, подъеме на этаж, уменьшающиеся после отдыха. При *неврологическом осмотре* очаговой неврологической симптоматики не выявлено. По данным *лабораторных методов*: повышенные уровни холестерина (6,3 ммоль/л), глюкозы (6,2 ммоль/л), фибриногена (4,41 г/л), гематокрита (46%). Данные *ДС БЦА*: окклюзия обеих ВСА от устья; стенозы: правой позвоночной артерии (ПА) 40%, правой подключичной артерии (ПКА) — 25–30%, левой общей сонной артерии (ОСА) — 65–70%, левой ПА — 35–40%. *ДС артерий нижних конечностей*: распространенное атеросклеротическое гемодинамически значимое поражение артерий обеих нижних конечностей. *Эхо-КГ*: гипокинез задней стенки левого желудочка, что соответствует перенесенным повторным инфарктам миокарда. В связи с выявленной двусторонней окклюзией ВСА с целью профилактики развития НМК выполнена операция наложения краниоцеребрального микроанастомоза слева. По данным динамического наблюдения (через полгода) анастомоз не функционирует.

Заключение: у пациента имеется поражение всех трех сосудистых бассейнов с дебютом в коронарном бассейне и развитием инфаркта миокарда и клиникой перемежающейся хромоты при асимптомном двухстороннем окклюзирующем поражении каротидного бассейна.

Пациент А., 64 года. Анамнез: с 2000-х гг. беспокоят боли за грудиной, в 2004 и 2006 гг. перенес повторные инфаркты миокарда. В последнее время периодически беспокоят головные боли, редко — эпизоды неустойчивости при ходьбе. В *неврологическом статусе* очаговой неврологической симптоматики не отмечено. По данным *лабораторных методов*: отмечено повышение уровня фибриногена (4,41 г/л), уровни холестерина и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) не повышены. Пациент постоянно получает статины. По результатам *ДС БЦА*: стеноз правой ВСА — 80%, левой ВСА — 90%. *ДС сосудов нижних конечностей*: гемодинамически значимые стенозы артерий с двух сторон. При *МРТ-исследовании* вещества головного мозга в режиме перфузионно-взвешенных изображений зон отсутствия и снижения мозгового кровотока не выявлено. *Коронарография*: выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. В связи с выявленными изменениями выполнены операции: 27.05.2009 — транскатетеральная баллонная ангиопластика со стентированием правой ВСА; 11.06.2009 — каротидная эндартерэктомия слева; 05.11.2009 — открытая эндартерэктомия из передней межжелудочковой ветви, аутовенозное аорто-коронарное шунтирование (АКШ) передней коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения. При динамическом обследовании (2010) реконструированные СА проходимы. Боли в области сердца не беспокоят.

Заключение: у пациента имеется поражение всех трех сосудистых бассейнов с дебютом в коронарном бассейне и развитием повторных инфарктов миокарда, а также «асимптомное» двухстороннее поражение каротидного бассейна.

Пациент Е., 56 лет. Анамнез: около 10 лет страдает гипертонической болезнью, лечения не получал. Около 1,5 лет назад стал отмечать появление шума в голове, шаткость при ходьбе. В *неврологическом статусе*: симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон, пошатывание в

пробе Ромберга, другой неврологической симптоматики не выявлено. По данным лабораторных методов: повышение уровня холестерина (6,5 ммоль/л), ЛПНП (3,44 ммоль/л), С-реактивного белка (7 мг/л), фибриногена (4,28 г/л), протромбинового времени (14,5 с). *ДС БЦА*: стеноз левой ВСА — 65–70%, правой ВСА — 50–55%. *КТ головного мозга*: в области подкорковых ядер определяются очаги пониженной плотности; слабо расширено субарахноидальное пространство полушарий мозжечка, апикальной поверхности теменных долей. При *MPT-исследовании головного мозга* в режиме перфузионно-взвешенных изображений зон отсутствия и снижения мозгового кровотока не выявлено. По данным *Эхо-КГ* патологии не выявлено. *ДС артерий нижних конечностей*: стеноз 60–70% в передней большеберцовой артерии на уровне нижней трети голени слева.

Заключение: пациент имеет поражение двух сосудистых бассейнов с клинически асимптомным течением (асимптомный стеноз ВСА с двух сторон и атеросклеротическое поражение сосудов ног).

Пациент Ш., 65 лет. Анамнез: длительное время страдает гипертонической болезнью, с максимальными цифрами АД до 200/100 мм рт. ст. С 1995 г. беспокоят боли в правой ноге при ходьбе. В 1999 г. выполнено бедренно-подколенное шунтирование справа, через 2 года выявлен тромбоз шунта. 12.04.2006 перенес НМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА с развитием легкого правостороннего гемипареза, центрального пареза VII пары черепных нервов справа. В 2008 г. — каротидная эндартерэктомия слева по поводу 75% стеноза ВСА. После операции рекомендованную терапию (тромбо-АСС) не принимал. В неврологическом статусе: замедление темпа движения в правых конечностях, легкий правосторонний гемипарез, анизорефлексия D>S, симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон. По данным лабораторных методов: повышение уровня холестерина (6,6 ммоль/л), ЛПНП (3,72 ммоль/л). *ДС БЦА*: состояние после каротидной эндартерэктомии слева; стеноз правой ВСА — 65–70%, левой ОСА — 70–75%. *Эхо-КГ*: зона гипокинеза задне-перегородочной стенки левого желудочка (перенесенный инфаркт миокарда неизвестного срока давности). *ДС артерий нижних конечностей*: справа — состояние после бедренно-подколенного шунтирования, шунт не функционирует; слева — стеноз общей бедренной артерии (ОБА) 55–60%. При *MPT-исследовании головного мозга* в режиме перфузионно-взвешенных изображений относительное снижение регионарного кровотока в правом полушарии мозга с формированием очага резко сниженной перфузии в области переднего колена внутренней капсулы.

Заключение: у пациента имеется поражение всех трех сосудистых бассейнов с клиническим дебютом в виде ишемического инсульта в бассейне левой СА, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, асимптомно перенесенным инфарктом миокарда.

Пациент Аг., 59 лет. Анамнез: около года назад впервые зафиксировал повышение АД до 180/100 мм рт. ст. В конце октября 2009 г. возникло двоение предметов перед глазами по диагонали продолжительностью около 1 мин. С начала ноября 2009 г. аналогичные эпизоды повторялись до 2–3 раза в день, присоединились головокружение, пошатывание при ходьбе. 05.11.09 — эпизод с двоением предметов перед глазами, неустойчивостью при

ходьбе и «путанием» имен, длящийся более 24 час. С конца января 2010 г. — эпизоды с ухудшением речи. С середины февраля 2010 г. участились эпизоды двоения предметов перед глазами (до 2–3 раз в день в течение 2 дней). *ДС БЦА*: атеросклеротические бляшки в бифуркациях обеих ОСА с переходом на устье ВСА справа, стенозирующие просвет сосудов на 70–80% справа и на 40% слева, а также бляшка в устье левой ВСА (стеноз 70%). В связи с выявленными изменениями 22.06.2010 произведена транслюминальная ангиопластика со стентированием правой ВСА и 08.07.2010 — каротидная эндартерэктомия слева. В неврологическом статусе: легкая асимметрия носогубных складок, легкий горизонтальный нистагм при отведении глаз влево, небольшое пошатывание в пробе Ромберга; резко снижены ахиллов, брюшные (средний и нижний), подошвенный рефлекс с 2-х сторон. По данным лабораторных методов: увеличение уровня глюкозы (6,2 ммоль/л). *ДС БЦА*: стент проходим, плотно прилежит к стенкам; тромбоз левой ВСА от устья; стеноз НСА — до 60%. *ЭКГ*: рубцовые изменения задней стенки левого желудочка, что свидетельствует о возможном перенесенном инфаркте миокарда неизвестного срока давности. *КТ головного мозга*: очаговой патологии не выявлено. При *MPT-исследовании головного мозга* в режиме перфузионно-взвешенных изображений в белом и сером веществе лобной и височной долей левого полушария, а также подкорковых образованиях левого полушария определяются зоны снижения перфузии.

Заключение: у пациента имеется поражение всех трех сосудистых бассейнов с клиническим дебютом в виде ишемического инсульта в вертебрально-базилярном бассейне, асимптомно перенесенным инфарктом миокарда, клинически не проявляющимся облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Пациентка Т., 64 года. Около 15 лет отмечаются подъемы АД до 200–220/100–110 мм рт. ст. сопровождающиеся головной болью. С 2003 г. — пароксизмы мерцательной аритмии, купирующиеся анаприлином. В конце июля 2002 г. перенесла НМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА с развитием левостороннего гемипареза. При ДС была выявлена окклюзия ОСА справа; с целью профилактики повторных НМК в феврале 2003 г. выполнена операция наложения краниocereбрального микроанастомоза слева. *Неврологический статус*: асимметрия носогубных складок; парезов нет, сухожильные рефлексы оживлены, кистевой аналог рефлекса Россолимо, ладонно-подбородочный рефлекс с 2-х сторон; легкая гемипалезия слева. По данным лабораторных методов: отклонений от нормы не определяется, что, по-видимому, связано с длительной приверженностью пациентки к лечению. *ДС БЦА*: окклюзия правой ОСА в устье, стеноз левых ОСА и ВСА (65–70%), стенозы ПА (справа — 60%, слева — 70%); анастомоз функционирует. *ЭКГ*: изменения миокарда нижней стенки левого желудочка. *КТ головного мозга*: постинфарктные изменения в правом полушарии большого мозга. При *MPT-исследовании головного мозга* в режиме перфузионно-взвешенных изображений в обоих полушариях в сохранном (вне инфарктной зоны) веществе головного мозга участков отсутствия и снижения перфузии не выявлено.

Заключение: у пациентки имеется поражение двух сосудистых бассейнов с клиническим дебютом в виде ишемического инсульта в бассейне СА, атеросклеротическим кардиосклерозом и развитием нарушений ритма сердца.

Обсуждение

Различная степень вовлечения в атеросклеротический процесс тех или иных сосудистых систем организма манифестирует вариabельными симптомами, обуславливая чрезвычайный клинический полиморфизм.

Как видно из табл. 1, у всех представленных пациентов можно констатировать следующее:

1) атеросклероз – процесс системный, поражающий как минимум два сосудистых бассейна;

2) течение атеросклероза может быть асимптомным вне зависимости от степени вовлечения сосудистого бассейна, так что клинический дебют заболевания (кардиальная патология, синдром Лериша или церебральная ишемия) предсказать не всегда возможно.

Несмотря на выраженность стенозирующего поражения БЦА у всех обследованных нами больных, клинические проявления поражения каротидного бассейна различны. Так, у первых трех пациентов имеют место асимптомные стенозы и окклюзии СА, у последующих двух – симптомное течение патологии СА в виде перенесенных НМК и у одного пациента – ТИА в вертебрально-базилярной системе. Таким образом, имеет место четкая разноплановость клинического течения сосудистого поражения БЦА, обуславливающая выраженный полиморфизм симптоматики. Наши наблюдения подтверждают данные крупных эпидемиологических исследований (AGATHA и REACH) о распространенности атеросклеротического процесса, когда наличие клинических проявлений ишемии в одном сосудистом бассейне служит маркером поражения другой локализации [10, 11, 22, 33].

таблица 1: Клинические данные пациентов, анализируемых в статье.

Пациент	Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
№ 1	+/+ (двусторонняя окклюзия ВСА)	+	+
№ 2	+/- (стентирование правой ВСА, каротидная эндартерэктомия (ЭАЭ) левой ВСА)	+	+
№ 3	+/- (стеноз правой ВСА 50%, левой ВСА 70%)	-	+
№ 4	+/- (стеноз правой ОСА 75%, левой ВСА 70%)	+	+
№ 5	+/+ (стеноз 70% правой ВСА, 80% левой ВСА)	+	+
№ 6	+/+ (окклюзия правой ОСА; стеноз правой ПКА 40%, левой ВСА 70%)	+	-

Примечание: «+» – асимптомное поражение сосудистого бассейна; «+» – симптомное поражение сосудистого бассейна; «-» – интактный сосудистый бассейн. Для брахиоцефальных артерий: в обозначении «+/-» каждый знак соответствует правой сонной артерии, левой сонной артерии и вертебрально-базилярной артериальной системе соответственно.

Особое внимание в последние годы уделяется атеросклерозу сосудов нижних конечностей, который является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Смертность у этих больных в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции, и за 5–10 последующих лет наблюдения до 60% пациентов с периферическим сосудистым поражением умирают [11, 22, 23].

Нельзя забывать, что наличие «асимптомного» течения стенозов ВСА даже при отсутствии симптомов острой церебральной ишемии может опустошить развитие дисциркуляторной энцефалопатии и приводить к снижению качества жизни пациентов. Нередко имеющиеся когнитивные и вестибулярно-мозжечковые нарушения не могут быть отнесены к типичным клиническим симптомам поражения каротидного бассейна и характеризуют диффузное вовлечение мозга при распространенном атеросклерозе, артериальной гипертензии и сахарном диабете. В связи с этим изучение состояния вещества мозга у пациентов с клинически асимптомным поражением ВСА имеет большое значение. Применение в последние годы широкого арсенала нейровизуализационных методик позволяет оценить состояние вещества мозга у этой категории пациентов с акцентом на вероятность ухудшения его кровоснабжения и последующим развитием очаговой симптоматики при атеросклеротическом поражении БЦА [5].

«Немые» инфаркты в веществе мозга – это возраст-зависимая патология, которая нередко является находкой при нейровизуализации или аутопсии, но довольно трудно диагностируется клинически. Патоморфологически эти «немые» инфаркты выглядят как лакуны в белом веществе. В общей популяции (средний возраст – 62,9 лет) приблизительно у 10% людей имеются изменения, характерные для «немых» инфарктов (рис. 1) [8, 9]. По данным ряда исследований около 20–25% пациентов с асимптомными стенозами ВСА имеют «немые» инфаркты мозга, верифицированные на КТ или МРТ [2, 6, 8]. Наличие «немых» инфаркта мозга может являться указанием как на гемодинамическую недостаточность в области ишемического очага [8, 31], так и на сопутствующую артериальную гипертензию, которая выявляется в подавляющем большинстве случаев у пациентов с «асимптомным» окклюзирующим поражением СА [1, 2]. Помимо артериальной гипертензии, повышают риск развития множественных «немых» инфарктов мозга и лейкоареоза возраст, гиперхолестеринемия, нарушение реологических свойств крови, сахарный диабет. По данным исследований, проведенных в НЦН РАМН, очаговые изменения вещества мозга и проявления лейкоареоза наиболее часто выявлялись у больных с симптомными стенозами ВСА, что объясняется наличием у них

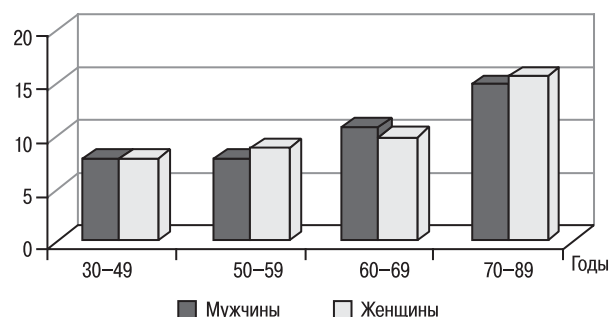


рис. 1: Распространенность «немых» инфарктов мозга в общей популяции в зависимости от пола и возраста (по А.И. Мартынову, 2000)

в анамнезе НМК; в то же время у 38% клинически асимптомных пациентов также были выявлены «немые» очаговые изменения вещества мозга [13].

При анализе данных нейровизуализации было показано, что существенных различий в наличии зон гипоперфузии между «симптомными» и «асимптомными» пациентами с патологией ВСА не выявлено [16, 28]. При этом у «симптомных» больных по сравнению с «асимптомными» отмечаются более низкие показатели мозгового кровотока в глубоких отделах белого вещества, что сопряжено с увеличением очаговых и диффузных изменений вещества мозга и не связано с выраженностью и распространенностью атеросклероза. Мозговой кровоток в корковых отделах теменно-височной области и глубоких отделах белого вещества у лиц с выраженным стенозом СА ниже, чем у пациентов с умеренным стенозом и/или отсутствием атеросклероза. Вышеуказанные отделы относятся к зонам смежного кровоснабжения между ветвями средней и задней мозговых артерий, и снижение мозгового кровотока в этой зоне может свидетельствовать о гемодинамическом влиянии имеющегося стеноза ВСА.

Насущным вопросом клинической практики является профилактическая направленность лечения. В настоящее время продолжается обсуждение возможных путей коррекции факторов риска атеросклероза [24]. Так, известно, что сочетание курения, гиперхолестеринемии и гипертонии повышает риск развития атеросклероза в 16 раз [34]. При этом наиболее важный фактор риска коронарного атеросклероза — высокий уровень холестерина, для поражения СА — артериальная гипертензия, а для атеросклероза артерий нижних конечностей — сахарный диабет (40% больных) и курение [7, 17], причем последнее является наиболее важным из модифицируемых факторов риска всех трех указанных сосудистых заболеваний [7].

В табл. 2–7 представлены краткие характеристики обследованных пациентов.

таблица 2: Пациент 3., 59 лет.

Сосуд. бассейн	Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания	С 1994 г. ТИА в ВСС, переходящие НМК в глазничной артерии (амавроз с двух сторон). ДС БЦА: окклюзия обеих ВСА от устья	С 40 лет — ИБС, в 43 года инфаркт миокарда	С 2003 г. — симптомы перемежающейся хромоты
Терапия	хирургическая	19.05.2010: наложение краниоцеребрального микроанастомоза слева	
	медикаментозная	Постоянная антиагрегантная, нейрометаболическая терапия	
В настоящее время	Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. ДС БЦА: окклюзия обеих ВСА; стенозы: бифуркация правой ОСА 30–35%, правой ПА 40%, правой ПКА 25–30%, бифуркация левой ОСА 65–70%, левой ПА 35–40%. Анастомоз не функционирует	Эхо-КТ: гипокинез задней стенки левого желудочка	ДС артерий нижних конечностей: гемодинамически значимые стенозы артерий с двух сторон

У представленных больных данные закономерности соблюдаются в полной мере. Так, пациент Ш. является злостным курильщиком (выкуривал более 1 пачки сигарет в день в течение 30 лет), и атеросклероз у него дебютировал с поражения сосудов нижних конечностей, причем выполненный анастомоз (бедренно-подколенное шунтирование) через 1,5 года закрылся (пациент продолжал курить). У пациентов А. и З. изначально были высокие цифры холестерина (более 8,5 ммоль/л), и атеросклероз у них дебютировал с поражения коронарных сосудов (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения). У пациента Е., имеющего из всех факторов только нелеченную гипертоническую болезнь, при первичном обращении по поводу шаткости при ходьбе и шума в голове выявлены гемодинамически значимые стенозы БЦА. В наших наблюдениях не было пациентов с сахарным диабетом; известно, что риск смерти от инсульта у таких пациентов в 2,8 раза выше по сравнению с лицами без диабета [32, 37].

таблица 3: Пациент А., 64 года.

Сосуд. бассейн	Магистральные артерии головы	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания	Симптомов нет. ДС БЦА: стеноз правой ВСА 80%, левой ВСА 90%	С 2000 г. — ИБС. 2004, 2006 гг. — повторные инфаркты миокарда. Коронарография: многососудистое поражение коронарных артерий	Симптомов нет
Терапия	хирургическая	27.05.2009: стентирование правой ВСА. 11.06.2009: каротидная эндартерэктомия слева	05.11.2009: АКШ
	медикаментозная	Постоянная антитромботическая, нейрометаболическая терапия	
В настоящее время	Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Реконструированные сонные артерии проходимы	Боли не беспокоят	ДС артерий нижних конечностей: гемодинамически значимые стенозы артерий с двух сторон

таблица 4: Пациент Е., 56 лет.

Сосуд. бассейн	Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания	Около 1,5 лет — недостаточность кровообращения в ВСС	Симптомов не было	Симптомов не было
Терапия	хирургическая	—	—
	медикаментозная	До обследования терапии не получал	
В настоящее время	ДС БЦА: стеноз левой ВСА 65–70%, правой ВСА 50–55%. КТ головного мозга: в области подкорковых ядер определяются единичные очаги пониженной плотности. КТ в режиме перфузионно-взвешенных изображений: зон отсутствия и снижения мозгового кровотока не выявлено	По данным Эхо-КТ патологии не выявлено	ДС артерий нижних конечностей: стеноз 60–70% в передней большеберцовой артерии на уровне нижней трети голени слева

таблица 5: Пациент Ш., 65 лет.

Сосуд. бассейн		Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания		12.04.2006: НМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА. ДС БЦА: стеноз левой ВСА 70%, правой ВСА 50%		С 1995 г. – симптомы перемежающейся хромоты справа
Терапия	хирургическая	2008 г.: каротидная эндартерэктомия слева		1999 г.: бедренно-подколенное шунтирование справа
	медикаментозная	После операции рекомендованную терапию (тромбо-АСС) не принимал		
В настоящее время		В неврологическом статусе: легкий правосторонний гемипарез, симптом Маринеску-Радовичи с двух сторон. ДС БЦА: стеноз правой ВСА 65–70%, левой ОСА 70–75%. КТ в режиме перфузионно-взвешенных изображений: очаг сниженной перфузии в области переднего колена внутренней капсулы	Эхо-КГ: зона гипокинеза заднеперегородочной стенки левого желудочка	ДС артерий нижних конечностей: справа – состояние после бедренно-подколенного шунтирования от 1999 г., шунт не функционирует; слева – стеноз ОБА 55–60%

таблица 6: Пациент Аг., 59 лет.

Сосуд. бассейн		Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания		2009 г.: ТИА в ВБС. С 2010 г. – ТИА в бассейне левой СМА. ДС БЦА: стеноз бифуркации обеих ОСА с переходом на устье ВСА, стеноз справа 70–80%, стеноз слева 70%	Симптомов не отмечалось	Симптомов не отмечалось
Терапия	хирургическая	Транслуминальная ангиопластика со стентированием правой ВСА от 22.06.2010. Каротидная эндартерэктомия слева от 08.07.2010		
	медикаментозная	Постоянная антитромботическая, нейрометаболическая терапия		
В настоящее время		В неврологическом статусе: легкая вестибулярно-мозжечковая симптоматика. ДС БЦА: стент проходим; тромбоз левой ВСА от устья, стеноз до 60% НСА. КТ в режиме перфузионно-взвешенных изображений: в белом и сером веществе лобной и височной долей левого полушария определяются зоны снижения перфузии	ЭКГ: рубцовые изменения задней стенки левого желудочка	

Важнейшей особенностью атеросклеротического процесса является возможность обратного развития при изменении образа жизни и при проведении адекватной фармакотерапии. На сегодняшний день существует большое количество современных препаратов (статины, антитромботические, сосудистые, ноотропные, антигипертензивные препара-

таблица 7: Пациентка Т., 64 лет.

Сосуд. бассейн		Брахиоцефальные артерии	Сосуды сердца	Сосуды нижних конечностей
Развитие заболевания		2002 г.: НМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА. ДС БЦА: окклюзия ОСА справа	С 2003 г. – пароксизмы мерцательной аритмии	Симптомов не отмечалось
Терапия	хирургическая	2003 г.: наложение краниоцеребрального микроанастомоза справа.		
	медикаментозная	Постоянная антитромботическая, нейрометаболическая терапия		
В настоящее время		Неврологический статус: легкая левосторонняя пирамидная симптоматика. ДС БЦА: окклюзия правой ОСА в устье, стеноз левой ВСА 65–70%, стенозы позвоночных артерий – правая 60%, левая 70%. Анастомоз функционирует. КТ головного мозга: постинфарктные изменения в правом полушарии большого мозга. КТ в режиме перфузионно-взвешенных изображений: зон отсутствия и снижения перфузии не выявлено	ЭКГ: изменения миокарда нижней стенки левого желудочка	Симптомов нет

ты), влияющих на все звенья атеросклеротического процесса, и их применение может снизить риск развития фатальных осложнений атеросклероза [10].

Таким образом, атеросклероз, история изучения которого берет начало от трактатов Авиценны и Везалия, – это континуум универсальных прогрессирующих процессов поражения сосудистой системы. Особенность каротидного атеросклероза (и в связи с этим его коварство) – достаточно долгий клинически асимптомный период. Важнейшим этапом эволюции атеросклероза сосудов головного мозга являются доклинические асимптомные формы поражения. Асимптомные стенозы сонных артерий – «айсберг» современной ангионеврологии, значимая мультидисциплинарная (неврологическая, кардиологическая, гематологическая, иммунологическая, ангиохирургическая, эндокринологическая) проблема.

Многоликость и клинический полиморфизм проявлений атеросклероза БЦА – результат значительной variability и сочетания этиологических факторов, проявлений дисрегуляции в различных зонах васкуляризации организма, приводящих к патогенетической гетерогенности ишемических цереброваскулярных заболеваний. Анализ последовательности патофизиологических и патохимических нарушений, в т.ч. на основе использования новых инструментальных возможностей, расширяет понимание патогенеза ишемических цереброваскулярных заболеваний и может явиться ключом в оптимизации старых и создании новых стратегий лечения.

Список литературы

1. *Верещагин Н.В.* Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 9: 8–10.
2. *Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др.* Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. СПб, 1998.
3. *Гуревич В.С.* Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов 2006; 4: 16–23.
4. *Гусев Е.И.* Проблема инсульта в России. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 9: 3–7.
5. *Джибладзе Д.Н., Красников А.В., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю.* Асимптомные стенозы артерий каротидного бассейна. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 2: 26–31.
6. *Джибладзе Д.Н., Кугоев А.И., Лагода О.В.* Атеросклеротическое поражение сонных артерий в патогенезе «немых» инфарктов в полушариях головного мозга. Ангиология и сосудистая хирургия 1997; 3: 47–54.
7. *Кузнецов А.Н.* Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2008; 1: 78–83.
8. *Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др.* Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клин. мед. 2000; 6: 11–15.
9. *Мищенко Т.С.* Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта. Журн. практич. врача 2005; 2: 8–16.
10. *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.
11. *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.
12. *Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.)* Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2008.
13. *Танащян 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.
14. *Abu-Judeh H.H., Abdel-Dayem H.M., El-Zeftawy H., Kumar M.* Cerebral perfusion imaging in asymptomatic carotid artery occlusion following gun shot. J. Nucl. Med. 1998; 39: 629–631.
15. *Anitschkow N., Chalator S.* Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung fuer die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. 1913; 24: 1–9.
16. *Annet Waaijer* Changes in cerebral perfusion after revascularization of symptomatic carotid artery stenosis: CT measurement. Radiology 2007; 245: 541–548.
17. *Becker F., Loppinet A.* Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events. Ann. Cardiol. Angiol. 2004; 53: 34–37.
18. *Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al.* Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 1995; 91: 2488–2496.
19. *Bhatt D.L. et al., for the REACH Registry Investigators.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–189.
20. *CAPRIE Steering Committee.* A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996; 348: 1329–1339.
21. *CASANOVA Study Group.* Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22: 1229–1235.
22. *Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 381–386.
23. *Dormandy J., Mahir M., Ascady G. et al.* Fate of the patient with chronic leg ischemia. J. Cardiovasc. Surg. 1989; 30: 50–57.
24. *European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice.* Eur. J. Cardiovasc. Prevent. Rehabil. 2003; 10 (Suppl.1): S1–S78.
25. *Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F. et al.* White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. Stroke 2006; 37: 1391–1398.
26. *Goessens B., Visseren F., Kappelle L.J. et al., for the SMART Study Group.* Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease. The SMART Study. Stroke 2007; 38: 1470–1475.
27. *Golledge J., Greenhalgh R., Davies A.* The symptomatic carotid plaque. Stroke 2000; 31: 774–781.
28. *Lauri S.* Cerebral hemodynamics in asymptomatic and symptomatic patients with high-grade carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy. Stroke 2003; 34: 1655–1661.
29. *Liapis C., Kakisis J., Kostakis A.* Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. Stroke 2001; 32: 2782–2786.
30. *Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A., Levy D.* Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet 1999; 353: 89–92.
31. *Matsagas M.I., Vasdekis S.N., Gugulakis A.G. et al.* Computer-assisted ultrasonographic analysis of carotid plaques in relation to cerebrovascular symptoms, cerebral infarction, and histology. Ann. Vasc. Surg. 2000; 14: 130–137.
32. *Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al.* Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 2): S14–21.
33. *O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14–22.
34. *Poulter N.R., Zographos D., Mattin R. et al.* Concomitant risk factors in hypertensives: A survey of risk factors for cardiovascular disease amongst hypertensives in English general practices. Blood Pressure 1996; 5: 209–215.
35. *Ross R.* Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 115–126.
36. *Ross R.* Mechanisms of atherosclerosis. A review. Adv. Nephrol. Necker. Hosp. 1990; 19: 79–86.
37. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in The Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabet Care 1993; 16: 434–444.
38. *Stary H.C., Blankenhorn D.H., Chandler A.B. et al.* A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. Circulation 1992; 85: 391–405.
39. *The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group.* Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. Stroke 1989; 20: 844–849.
40. *Virchow R.L.K.* Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 1856.
41. *Wiesmann M., Bohner G., Klingebiel R.* Cerebral perfusion imaging using multislice computed tomography. Clin. Neuroradiol. 2004; 14: 92–107.

Clinical polymorphism of cerebrovascular disease in pathology of the brachio-cephalic arteries

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, A.V. Chervyakov

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

Key words: atherosclerosis, brachio-cephalic arteries, clinical polymorphism, asymptomatic stenosis, "silent" brain infarcts brain infarcts

Cerebrovascular diseases are the most important cause of morbidity and mortality from cardiovascular disease among adults. Generalized atherosclerosis is the most frequent basis for vascular lesions of the brain, leading to the development of acute and chronic disorders of cerebral circulation. Polymorphism of clinical symptoms caused not only by lesions of the brachio-cephalic arteries, but also by simultaneous involvement in the variable-degree atherosclerotic process of other vessels, is often responsible for diagnostic dif-

ficulties. In the paper, a number of case reports describing patients with advanced atherosclerotic lesions of different vascular systems and marked variability of clinical manifestations are presented. Discussed are questions of rational diagnosis and general approaches to treatment of atherosclerosis, as well as questions of asymptomatic brachio-cephalic stenosis, "silent" brain infarcts and risk factors for atherosclerosis.

Контактный адрес: Червяков Александр Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. реабилитации и физиотерапии ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (916) 183-10-88; e-mail: tchervyakovav@gmail.com;

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

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

Кафедра нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева



Коллектив кафедры сегодня.

Первый ряд (слева направо): к.м.н., доц. Н.А.Синева; зав. кафедрой академик РАМН З.А. Суслина; д.м.н., проф. М.Ю. Максимова; к.м.н., доцент Т.Ю. Хохлова. Второй ряд: асс. Д.М. Лопатко; к.м.н., асс. О.А. Степанченко; асп. Е.Н. Сыскина; асс. О.Н. Фищенко; зав. нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, д.м.н., проф. М.Н. Шаров; ст. лаборант Н.Н. Церадзе; асп. О.А. Сенектутова; к.м.н., доц. А.Н. Савушкин, доц. Н.П. Водопьянов.

В этом году в Москве состоялась конференция «Нейростоматология: вчера, сегодня, завтра». В ее программу были включены практически все основные проблемы, связанные с головной и лицевой болью, встречающиеся в практической деятельности как неврологов, так и стоматологов. Представлены новые взгляды на патофизиологические основы лицевых и головных болей, на диагностику атипичных лицевых болей, современные возможности обезболивания в нейростоматологии и принципы выбора обезболивания, возможности дополнительных методов исследования в диагностике заболеваний в области лица, в частности, ультразвука и тепловидения, предложен алгоритм лучевого исследования в нейростоматологии.

Конференция была посвящена 40-летию кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ и 25-летию нейростоматологического отделения Городской клинической больницы № 50 г. Москвы. Инициаторами проведения мероприятия выступили Российская академия медицинских наук,

Международная ассоциация организаций в области неврологии и нейронаук, ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Московский государственный медико-стоматологический университет и Городская клиническая больница № 50.

В 1935 г. на базе Государственного научно-исследовательского института стоматологии и одонтологии (ГНИИСО) был создан Московский стоматологический институт (МСИ). В 1939 г. ГНИИСО и МСИ были объединены в одно высшее учебное заведение — Московский государственный стоматологический институт (МГСИ). Организация теоретических, стоматологических и общеклинических кафедр, расширение состава научно-педагогического персонала в институте позволили увеличить объем его работы. В 1939 г. в МСИ состоялся первый выпуск врачей-стоматологов (79 чел.), к 1941 г. институтом было выпущено 260 молодых специалистов.

Преподавание нервных болезней в Московском государственном медико-стоматологическом университете относят к

тому же времени, когда в МГСИ будущие зубные врачи, получавшие высшее медицинское образование, проходили подготовку по различным дисциплинам, включая нервные болезни.

Первым преподавателем по курсу нервных болезней стал доцент Григорий Васильевич Робустов, прошедший в 1910 г. стажировку по нервным болезням в Венском университете, затем в клиниках Берлина и Гамбурга. С 1922 по 1925 гг. Г.В. Робустов был приват-доцентом медицинского факультета Московского университета, одновременно заведя отделением нервных болезней в Басманной больнице; позднее вновь стажировался в неврологической клинике Гамбургского университета. Основной задачей в то время являлась подготовка студентов в области неврологии для общей ориентировки и дифференциальной диагностики стоматологических заболеваний и близких по клиническим проявлениям заболеваний нервной системы.

В 1939 г. доцент Г.В. Робустов перешел на работу в ЦКВИ, и вновь созданным курсом нервных болезней стал заведовать профессор Борис Маркович Розенцвайг (вплоть до своей трагической гибели в 1945 г.). В 1945 г. курс был преобразован в кафедру нервных болезней, которую возглавил крупнейший отечественный невролог Вадим Владимирович Михеев.

В.В. Михеев окончил медицинский факультет Московского государственного университета в 1924 г., специализировался по неврологии в клиниках под руководством крупнейших отечественных неврологов (Л.О. Даркшевича, М.Б. Кроля, И.Ю. Тарасевича). В 1936 г. В.В. Михеев возглавил кафедру нервных болезней Архангельского медицинского института и успешно руководил ею в течение 10 лет; во время Великой Отечественной войны он, не прерывая занятий на кафедре, организовывал неврологическую помощь в тыловых эвакуационных госпиталях Архангельской области.

При В.В. Михееве ведущим направлением в работе кафедры стало изучение патологии черепных нервов, особенно прозопалгий, обусловленных стоматологическими заболеваниями. Клинической базой становится городская больница № 33 им. А.А. Остроумова.

В.В. Михеев первым в нашей стране ввел термин «стоматоневрология» и совместно со стоматологом, профессором Львом Рувимовичем Рубиным (1899–1971) в 1956 г. опубликовал подробную и насыщенную богатым клиническим содержанием монографию «Стоматоневрологические синдромы». В 1958 г. вышла его монография «Стоматоневрология», отражающая клинический и педагогический опыт автора по вопросам этой специальности. До настоящего времени его труды представляют ценное пособие по лицевым болям.

В 1960 г., в связи с избранием проф. В.В. Михеева на должность заведующего кафедрой нервных болезней I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, кафедру нервных болезней Московского медико-стоматологического института (ММСИ) возглавил профессор Василий Александрович Смирнов. Кафедра переезжает в отдельный двухэтажный корпус ГKB № 33 им. А.А. Остроумова.

До 1964 г. на базе кафедры нервных болезней преподавали курс психиатрии, в рамках которого читались лекции такими видными психиатрами, как Е.К. Краснушкин, С.В. Курашев, Н.Д. Лакосина, Т.А. Невзорова, В.Ф. Матвеев

(последний стал заведующим кафедрой психиатрии ММСИ после ее выделения из кафедры нервных болезней).

В 1965 г. кафедра нервных болезней переезжает (наряду с кафедрами внутренних и хирургических болезней) из больницы № 33 им. А.А. Остроумова в городскую больницу № 50, где создается клиническая база стоматологического факультета ММСИ. В этот же период на территории ГKB № 50 начинается строительство стоматологического комплекса ММСИ им. Н.А. Семашко. Главными врачами ГKB № 50 в разные годы были Н.М. Каверин, Г.А. Москалева, А.Н. Сельцовский, В.А. Морозов.

Усилиями заведующего кафедрой нервных болезней, профессора В.А. Смирнова, ученика классиков отечественной неврологии профессоров М.Б. Кроля и Д.М. Гринштейна, неврологическое отделение обычной московской городской больницы было реформировано в клинику столичного медицинского вуза, с выделением 20 коек для больных с нейростоматологическими заболеваниями.

В.А. Смирнов по праву считается создателем нового клинического направления – «невростоматологии». Под его руководством была впервые открыта клиническая база для специализированного лечения больных с заболеваниями нервной системы лица. Им было опубликовано около 400 научных работ, в т.ч. 5 монографий: «Зрачки в норме и патологии» (1953) – переиздана за рубежом; «Ночное недержание мочи» (1957); «Лечение и профилактика расстройств мозгового кровообращения» (1966); «Руководство к практическим занятиям в клинике нервных болезней» (1973); «Заболевания нервной системы лица» (1976), на которую поступили официальные заказы из 11 стран. Исследования по этой проблеме были продолжены его сотрудниками и учениками.

Сотрудниками кафедры в разные периоды были: доцент Е.А. Орлова, ассистенты А.Г. Жукова, В.А. Карлов, М.В. Русских, Л.О. Гольденберг, Э.П. Флейс, Б.Н. Митропольский, Ю.Д. Калашников, Е.М. Бируля, О.Н. Савицкая, старшие лаборанты В.А. Лепкова, Л.М. Гринберг, аспиранты А.В. Степанченко, впоследствии возглавивший кафедру нервных болезней стоматологического факультета, И.К. Теблов, в дальнейшем декан вечернего отделения лечебного факультета ММСИ, Н.Б. Ласкова.

В 1972 г. из кафедры нервных болезней ММСИ, руководимой профессором В.А. Смирновым, в связи с организацией лечебного факультета выделяется кафедра нервных болезней лечебного факультета, которую возглавляет профессор В.А. Карлов. Правопреемницей же «исходной» кафедры становится кафедра нервных болезней стоматологического факультета. Заведующим кафедрой избирается видный невролог, ученик академика Н.К. Боголепова профессор Владислав Евдокимович Гречко. На протяжении 27 лет своего руководства кафедрой профессор В.Е. Гречко неустанно стремился улучшить, усовершенствовать, внедрить принципиально новые методы консервативного лечения неврологических больных – обострений тригеминальной невралгии (с использованием натрия оксипутирата, трилона Б и др.), были отработаны принципы сотрудничества с нейрохирургическими учреждениями для оперативного лечения фармакорезистентных больных прозопалгиями. Впервые в нашей стране начал проводить исследования по применению ультразвука для диагностики заболеваний головного мозга. На основе этих исследований созданы первые отечественные ультразвуковые эхоэнцефалографы «ЭХО-11» и «ЭХО-12».

В.Е. Гречко широко представил научное обоснование нейростоматологии как самостоятельного раздела клинической медицины — учения о заболеваниях и поражениях нервной системы (как первичных, так и вторичных), клинически проявляющихся в полости рта и области лица. Он создал классификацию нейростоматологических заболеваний и синдромов, разработал первую программу преподавания нервных болезней для студентов стоматологических факультетов. В.Е. Гречко — автор 12 авторских свидетельств на изобретения. Под руководством ученого были защищены 30 докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследований отражены в 370 научных работах, в т.ч. в 1981 г. была опубликована уникальная монография «Неотложная помощь в нейростоматологии» (в дальнейшем переизданная), выпущен набор цветных диапозитивов (1979) и таблиц (1985) «Основные нейростоматологические заболевания и синдромы» для преподавания студентам-стоматологам, а также учебный кинофильм под таким же названием (1979). Инициатором выпуска и основным автором сценария учебного кинофильма была доцент Е.А. Орлова — заведующая учебной частью кафедры. Фильм снят и тиражирован «Центрнаучфильмом» и до настоящего времени является единственным фильмом по преподаванию нейрогенных заболеваний лица и полости рта.

При активном участии профессора В.Е. Гречко в 1985 г. создан Республиканский организационно-методический центр по нейростоматологии, в котором получали консультативную помощь больные со всех регионов страны. В этом же году при кафедре создан курс послевузовского профессионального образования врачей различных специальностей по актуальным вопросам неврологии, касающихся диагностики и лечения головных и лицевых болей, а в середине 90-х — и для врачей-стоматологов; организован «Всероссийский Центр по неврогенным заболеваниям лица и головы».

В качестве сотрудников кафедры стали работать бывшие студенты ММСИ, ныне кандидаты медицинских наук, замечательные врачи и преподаватели — доценты Т.Ю. Хохлова, А.Н. Савушкин, ассистенты О.А. Степанченко, О.Н. Фищенко. На кафедре прошла путь от лаборанта и студента до доцента кафедры Н.А. Синева — выпускница 1972 г. (первого выпуска врачей-лечебников дневного отделения), ныне заведующая учебной частью факультета последиplomного образования. На кафедре больше 10 лет работают доценты Н.П. Водопьянов, А.И. Цуников.

В 1986 г. создано единственное в стране нейростоматологическое отделение на базе 2-го неврологического отделения городской клинической больницы № 50 г. Москвы. Возглавить отделение было поручено окончившему аспирантуру на кафедре М.Н. Шарову.

В 1993 г. при непосредственном участии кафедры нервных болезней стоматологического факультета ММСИ было создано отделение гипербарической оксигенации, первым заведующим которого стал один из опытейших неврологов Москвы, ученик профессоров В.А. Смирнова, Л.Г. Ерохиной и В.Е. Гречко, Владимир Иосифович Вашкевич. Через несколько лет было сформировано отделение нейрореанимации для больных с инсультом в острейший период заболевания. За эти годы была проделана огромная работа как в области педагогики, так и по проблемам изучения нейростоматологических заболеваний.

С 1999 г. по ноябрь 2007 г. кафедрой заведовал заслуженный врач РФ, профессор А.В. Степанченко, продолживший педагогические и научные традиции кафедры. В 2008 г. вышло в свет первое учебное пособие «Нейростоматология» для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности «Стоматология», в котором был обобщен многолетний опыт коллектива кафедры. Возникло и успешно развивается весьма востребованное и перспективное нейрохирургическое направление в лечении тяжелых прозопагий; разрабатываются современные методы более эффективного и результативного преподавания неврологии студентам-стоматологам (Программа преподавания нервных болезней для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов, 2001).

Сотрудниками кафедры опубликованы следующие монографии: «Черепные нервы» (1990); «Краниальные нервы в норме и при патологии» (2001); «Основные принципы функционирования нервной системы в норме и патологии» (2001); «Вегетативные неврологические и другие синдромы при заболеваниях головы и шеи» (2002); «Сосудистые и воспалительные заболевания и синдромы головы и шеи» (2003); «Нейрохимические системы» (2005); «Головокружение» (2006); учебник «Нервные болезни» для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов (1997). Изданы также многочисленные учебные и учебно-методические пособия: «Практикум по антигемотоксической фармакопунктуре» (2003); «Атлас по нейростоматологии» (2004); «Поражения нервной системы при герпетических инфекциях» (2005); «Нейростоматологические заболевания и синдромы: клиника, диагностика, основные принципы лечения» (1997); «Основы топической диагностики неврогенных заболеваний лица и полости рта» (2000); «Законы в неврологии» (2002); «Краниопрозопагии (классификационные критерии и дефиниции)» (2005); «Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексном лечении обострений хронических неврологических пароксизмальных прозопагий» (2007).

Кафедра является признанным лидером в области нейростоматологии, различными проблемами которой она традиционно занимается с 1956 г. К настоящему времени внедрены современные методы обследования неврологических больных: электромиография, определение скорости проведения импульса по нерву, исследование вызванных потенциалов головного мозга, тригемино-фациального рефлекса. Расширяется использование новейших методов нейровизуализации. Совершенствуются терапевтические методы лечения и расширяется их спектр. Широкое применение нашли транскраниальная магнитная стимуляция, противоболевая терапия антигемотоксическими препаратами при тригеминальной невралгии.

С декабря 2007 г. кафедрой неврологии стоматологического факультета МГМСУ заведует академик РАМН, директор ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премий Правительства РФ Зинаида Александровна Суслина.

З.А. Суслиной создано новое оригинальное научное направление — изучение системы гемостаза и гемореологии в ангионеврологии. Проведенные фундаментальные исследования в этой области стали основополагающими для разработки и внедрения в широкую клиническую практику мероприятий по лечению и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения. Исследования З.А. Суслиной и ее коллектива подтвердили положение о

наличии и исключительной значимости нарушений атерогенных свойств сосудистой стенки и функциональной активности клеточных элементов крови в развитии поражений мозга у больных атеросклерозом и артериальной гипертензией. В клинике это послужило основой создания тест-систем для индивидуального подбора оптимальных лекарственных препаратов и терапевтических схем. Эти исследования носят приоритетный характер, имеют исключительную ценность для практики и подтверждены патентами. Впервые в мире З.А. Суслиной была показана и научно обоснована принципиальная возможность применения малых доз ацетилсалициловой кислоты (1 мг/кг веса тела) в качестве антиагреганта для лечения и предупреждения ишемических нарушений мозгового кровообращения. Данное положение стало общепризнанным в современной клинической ангионеврологии. Практическим выходом теоретических исследований З.А. Суслиной явилось создание (совместно с группой авторов) и производственное освоение препарата «асколонг», антиагрегационные свойства и клиническая эффективность которого подтверждены в ряде ведущих клиник страны. Работы З.А. Суслиной в рамках концепции гетерогенности ишемического инсульта, неврологических аспектов артериальной гипертензии и кардионеврологии значительно расширили представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения.

Результаты научных исследований З.А. Суслиной отражены более чем в 350 печатных работах, включающих 15 монографий, 5 руководств для врачей, методические рекомендации, 12 патентов на изобретения. З.А. Суслина является признанным авторитетом в разработке научных основ клинических исследований лекарственных средств, в т.ч. проводимых в рамках международных многоцентровых испытаний. Помимо антиагреганта асколонга, при ее участии был создан эффективный отечественный препарат антиоксидантного действия мексидол, что отмечено премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2002 г.

З.А. Суслина ведет большую научно-организационную работу. Она является академиком-секретарем Отделения клинической медицины РАМН, Председателем Научного Совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, членом президиума Всероссийского научного общества неврологов, главным редактором журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» и членом редакционных коллегий и советов многих других научных изданий.

С 2008 г. в качестве профессора кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ работает доктор медицинских наук М.Ю. Максимова (одновременно — главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН). Основная область ее научных интересов —

сосудистые заболевания нервной системы. Ею опубликованы 150 научных работ в отечественной и зарубежной печати. М.Ю. Максимова активно участвует в педагогической работе: читает лекции по актуальным вопросам неврологии для слушателей на сертификационном цикле факультета последипломного образования, неоднократно выступала с научными докладами на конференциях и симпозиумах по актуальным проблемам неврологии. В своей деятельности много внимания уделяет внедрению научных достижений, имеет большой опыт клинических испытаний новых отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, является участником ряда российских и международных программ.

В настоящее время на кафедре продолжают работу докт. мед. наук, профессор М.Н. Шаров, кандидаты мед. наук, доценты Н.А. Синева, А.Н. Савушкин, Т.Ю. Хохлова, А.И. Цуников, Н.П. Водопьянов, кандидаты мед. наук, ассистенты О.А. Фищенко, О.А. Степанченко, ассистент Д.Н. Лопатко.

Помимо активной преподавательской работы, на кафедре ведутся исследования по различным направлениям нейростоматологии:

- нейростоматологические заболевания и синдромы (разработка вопросов патогенеза, клиники и лечения);
- стоматологическая помощь больным с нарушениями мозгового кровообращения;
- клинические и электрофизиологические аспекты лицевой боли;
- лечение обострений хронических непароксизмальных прозопалгий;
- клинико-экономический анализ диагностики и лечения основных нейростоматологических заболеваний (краниальных невралгий).

В последние годы сотрудниками кафедры выпущены следующие монографии и пособия для врачей: «Комплексное патогенетическое лечение острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией» (2009), «Клинические формы нарушений мозгового кровообращения» (2009), «Заболевания нервной системы. Часть I. Нейростоматологические заболевания и синдромы» (2009), «Факторы риска инсульта» (2010), «Эффективная и безопасная терапия ибупрофенсодержащими препаратами в неврологической практике» (2010).

Таким образом, в год своего 40-летия кафедра остается флагманом отечественной и мировой нейростоматологии, достойно продолжая славные научные традиции и внося большой вклад в повышение уровня оказания специализированной неврологической помощи в нашей стране.

Контактный адрес: Максимова Марина Юрьевна — докт. мед. наук, главный науч. сотр. II неврол. отд. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, проф. каф. нервных болезней стоматол. ф-та МГМСУ. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-25-05; e-mail: ncnmaximova@mail.ru;

Суслина З.А. — акад. РАМН, директор ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, зав. каф. нервных болезней стоматол. ф-та МГМСУ;

Синева Н.А. — доц. каф. нервных болезней стоматол. ф-та МГМСУ.

ЦЕРЕТОН®

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг №14
400 мг №28

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
250 мг/мл 4 мл №3
250 мг/мл 4 мл №5

- Нейропротектор
- Промедиатор
- Установленная фармакокинетика
- Доказанный механизм действия
- Высокий профиль безопасности

КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА



*Энергия
твоего
интеллекта*

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксанта

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина
сукцинат

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения,
100 мг/2мл №10
250 мг/5мл №5



cotec

На правах рекламы

Регистрационное удостоверение №: ЛС-002652 от 29.12.2006

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09

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.

АМЕЛОТЕКС®

МЕЛОКСИКАМ



— и боль уходит

Раствор для в/м введения:

15 мг/1,5 мл № 3

15 мг/1,5 мл № 5

Таблетки:

7,5 мг №20

15 мг №10

15 мг №20





II НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕВРОЛОГИИ РФ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ РАМН
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во II Национальном конгрессе «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»

В рамках Конгресса будут обсуждены:

- новые технологии в кардионеврологии
- эпидемиология и факторы риска болезни системы кровообращения
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- артериальная гипертензия и инсульт
- рациональная фармакотерапия в кардионеврологии
- реабилитация в кардионеврологии
- детская кардионеврология
- неврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии
- диагностика и лечение кардиогенных пароксизмальных состояний
- кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- вегетативная регуляция сердца

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России.
В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов,
медицинского оборудования и средств реабилитации.

**Конгресс состоится 4–5 декабря 2012 г.
в здании Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36**

Оргкомитет Конгресса:
Тел.: + 7 (499) 740 8079
Факс: + 7 (499) 740 8079
E-mail: nko@neurology.ru
www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел./факс: + 7 (495) 631 7383

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

Посвящается 150-летию со дня рождения профессора Леонида Васильевича Блуменау

ЕЖЕГОДНЫЕ «ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

18—19 сентября 2012, гостиница «Санкт-Петербург»

Санкт-Петербург

ОБСУЖДАЕМЫЕ ВОПРОСЫ:

- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз). Вопросы диагностики и терапии
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Нейроинфекции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Неврозы и депрессия в неврологической практике
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация

Участие в конференции в качестве слушателя
бесплатное.

Публикация тезисов бесплатная.

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ ФОРМИРУЕТСЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга
и Ленинградской области

Северо-Западное Отделение РАМН

Всероссийское Общество Неврологов

Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова

Российская Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова





БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль

источник информации №1

для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru



БОЛЬНИЦА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



совместно с:

ФАРМАЦИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

- Медицинская техника, оборудование
- Лабораторная техника
- Оптика и офтальмология
- Первичная медицинская помощь
- Ортопедия
- Реабилитация и спортивная медицина
- Проектирование, комплексное оснащение оборудованием лечебных учреждений
- Оборудование для очистки, дезинфекции и стерилизации
- Медицинская мебель
- Лечение за рубежом
- Системы автоматизации управления клиник
- Медицинская одежда
- Эстетическая медицина
- СПА-технологии
- Медицинские услуги
- Медицинские научно-исследовательские, учебные заведения

*Всё лучшее
для мира медицины!*



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

17-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ
ВЫСТАВКА
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Ленэкспо, Санкт-Петербург

2-4 октября
2012

www.hospital.primexpo.ru

Организаторы:



primexpo



ITE GROUP PLC



ufi

+7 (812) 380 6006/00, med@primexpo.ru



Российское научное
медицинское общество
терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

8-10 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Архивъ
внутренней
медицины



Российская неделя здравоохранения



5–9 декабря 2011



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

3–7 декабря 2012

Центральный выставочный комплекс
«Экспоцентр»,
Москва, Россия

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:





XI МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ **ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ**

13 – 14 декабря 2012 года

**Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36/9)**



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XI Московской Ассамблеи «Здоровье столицы», которая состоится в городе Москве 13-14 декабря 2012 г. в здании Правительства Москвы по адресу: ул. Новый Арбат, 36/9

Организаторы:

Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

*Ассамблея имеет статус итогового ежегодного мероприятия московского здравоохранения
(Распоряжение Правительства Москвы №901-РП от 29.05.2003 г.).*

Задачи Ассамблеи 2012 года:

- Отразить итоги реализации программы «Столичное здравоохранение» в 2012 г. в целом и с учетом особенностей приоритетных направлений.
- Представить достижения в научной и практической областях медицины, опыт использования современных технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний и реабилитации.
- Проанализировать результаты реструктуризации системы московского здравоохранения, общей и специализированной медицинской помощи; применения новых организационных технологий и методов.
- Показать преимущества и выявить проблемные вопросы применения новых стандартов и протоколов медицинской практики, достигнутые результаты и перспективные возможности модернизации и информатизации московских ЛПУ, клиничко-диагностических, научно-практических центров.

Цели:

- Внедрение новейших, медицинских технологий и методик лечения социально значимых заболеваний в практику московских медицинских учреждений для повышения качества и эффективности оказываемых услуг. Обобщение и анализ опыта столичного здравоохранения.
- Повышение профессионального уровня врачей, медицинского персонала; влияние на оптимизацию системы образования и процесса обучения специалистов медиков. Повышение престижа и ответственности врачебной профессии.
- Развитие профессиональных контактов между специалистами медиками, учеными и практиками Москвы, Московской области, регионов России и других стран.

В рамках Ассамблеи проводятся:

Пленарные заседания; научно-практические конференции, семинары, школы для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, нефрологов, урологов, кардиологов, кардиохирургов, кардиоревматологов, хирургов, инфекционистов, психиатров и психотерапевтов, наркологов, неврологов и нейрохирургов, травматологов, ортопедов, комбустиологов, пульмонологов, фтизиатров и аллергологов, онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, стоматологов и др. специалистов; конференции по актуальным проблемам состояния и развития здравоохранения, фармацевтической отрасли столицы, по вопросам обязательного медицинского страхования, организации специализированной медицинской помощи.

Выставочная экспозиция:

В рамках Ассамблеи организуется выставка «Новое качество медицинских услуг и лекарственного обеспечения населения города Москвы». На выставке будут представлены производители и дистрибьюторы лекарственных средств, медицинской техники, медицинской продукции профилактического и лечебного назначения, учреждения здравоохранения города Москвы, реабилитационные центры, культурно-оздоровительные учреждения и фирмы, представляющие продукцию и услуги населению столицы, специализированную литературу, информационные технологии.

Приглашаем Вас принять участие в работе Ассамблеи и выставки!

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 125047, Москва, ул. Фадеева, д. 7, корп. 2

Телефон: (495) 797-62-92, (499) 250-25-06, (499) 251-41-50

e-mail: info@infomedfarmdialog.ru; www.infomedfarmdialog.ru



2 МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЙ»

Место и дата проведения конференции «Расстройства движений»:

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

14 -15 декабря 2012 г.

РАССТРОЙСТВА
ДВИЖЕНИЙ 2012



Movementdisorders.RU



Подписка через
почтовые отделения России

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662

Подписка на журнал через
издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) 1422 руб. 50 коп.
6 месяцев (два журнала в полугодие) 736 руб. 20 коп.
3 месяца (один журнал) 368 руб. 10 коп.

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



БЛАНК-ЗАКАЗ

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**

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: 770401001

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

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

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

КПП: 770401001

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

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

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

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

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

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

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

ЭБРАНТИЛ®

урапидил
для внутривенного применения

Надёжный контроль
гипертензивных кризов



Смоделируйте инструкции по применению медицинского препарата Эбрантил®.

Показания к применению: гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, умеренная артериальная гипертензия во время и/или после хирургических операций. Противопоказания: повышенная чувствительность к какадому из веществ или другим компонентам препарата, аортальный стеноз, открытый багзавный проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. С осторожностью: нарушение функции печени или почек, тяжёлыми заболеваниями. Способ применения и дозы: Эбрантил® вводится внутривенно струйно или длительно (внутривенно) 10-30 мг медленно вводит под контролем артериального давления. Удерживание (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции, непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельной инфузии используются для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. Побочные реакции: тошнота, головная боль, головокружение, гипотензия, боль, утомляемость, преходящие судорожные. Большинство побочных эффектов обусловлено резким снижением АД и исчезают через несколько минут после применения препарата. Особые указания: нет клинических данных о применении препарата у детей до 18 лет. Полная информация по препарату в инструкции по применению.

НЕ СТОИТ БОЛЬШЕ ЖДАТЬ!

↓ **61%**

СНИЖЕНИЕ
ОТНОСИТЕЛЬНОГО
РИСКА РАЗВИТИЯ
ОБОСТРЕНИЙ
РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА В ГОД ПО
СРАВНЕНИЮ
С ИНТЕРФЕРОНОМ
БЕТА-1А В/М*



ГИЛЕНИЯ.

Краткое описание препарата.

Лекарственная форма: Финголимод. Капсулы 0,5 мг.

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

Дозы и способ применения: Одна капсула 0,5 мг 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: 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 для избежания 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 ≥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.

У пациентов с патологической брадикардией, обусловленной АВ-блокадой II и III степени, с синдромом слабости синусового узла, ишемической болезнью сердца, стойкой сердечной недостаточностью из-за возможного развития нарушения ритма препарат назначается, если польза от лечения превышает потенциальный риск (возможность развития тяжелых аритмий).

Следует контролировать состояние пациентов в течение 6 часов после назначения первой дозы препарата и после возобновления терапии спустя ≥2 недель перерыва для исключения проявлений брадикардии (препарат Гиления не изучался у пациентов с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое <55 ударов в минуту, при одновременном применении β-адреноблокаторов и при возникновении синкопе). Максимальное снижение ЧСС возникает в течение 4-5 часов после первого применения,

восстанавливающееся до уровня исходных показателей в течение 1 месяца.

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 II класса (например, амiodарон, соталол). 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 митоксантрон. 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 (>10%): инфекции, вызванные вирусом гриппа, 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.

Форма выпуска: Капсулы 0,5 мг, 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>