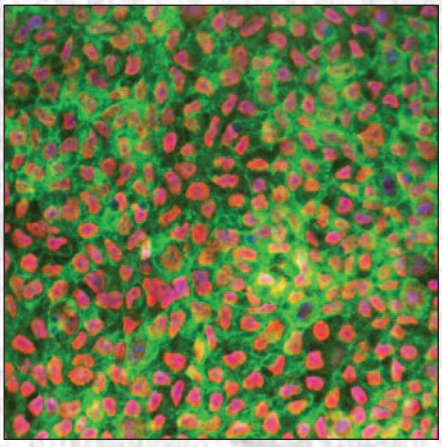
Том 5. № 4 2011 ISSN 2075-5473

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Стентирование сонных артерий

Дифференциальная диагностика ранних проявлений тремора

Терапия редких форм мышечных дистоний

ЭЭГ при центральном болевом синдроме у пациентов с рассеянным склерозом

Рецидивирующие невропатии лицевого нерва

Экспериментальная неврология

Противопаркинсоническое действие дихолина сукцината

Технологии

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки в неврологии

Научный обзор

Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона

Клинический разбор

Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба

Кафедра

Преподавание неврологии – процесс непрерывный

Информация

II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

КАЖДЫЕ 4 НЕДЕЛИ

ТИЗАБРИ
(натализумаб)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

достичь желанной цели в терапии рассеянного склероза

Остановить прогрессирование РС

- На 81% снижение ежегодной частоты обострений за 2 года у пациентов с высокоактивным* ремиттирующим РС[1]
- В 5 раз больше пациентов без признаков активности рассеянного склероза по сравнению с плацебо[2]
- 83% без прогрессирования неврологических нарушений за 2 года терапии[3]
- У 9 из 10 пациентов в подгруппе пациентов с высокоактивным* РРС, получавших Тизабри, не отмечено прогрессирования заболевания за 2 года[1]

Добиться восстановления нарушенных функций

- У 1 из 4 пациентов в течение 2 лет снизился уровень инвалидизации по шкале EDSS** (с исходным уровнем EDSS ≥ 2,0)[4]
- У 1 из 3 пациентов с высокоактивным РРС отмечали длительное улучшение неврологического статуса (исходный уровень EDSS ≥ 2,0)[4]

Улучшить качество жизни пациентов с РС

- Тизабри значительно улучшает когнитивные и двигательные функции (MSFC***)[5]
- Достоверное улучшение когнитивных и двигательных функций (SF-36)[6]

Сокращённая информация по медицинскому применению:
Показания к применению: Тизабри показан для монотерапии ремитирующей формы рассеянного склероза следующим группам больных: пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета; пациентам с быстро прогрессирующим тяжёлым ремитирующим рассеянным склерозом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ; прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в том числе иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид; одновременное применение интерферона бета или глатирамера ацетата; злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи; дети и подростки. Не следует назначать натализумаб во время беременности без крайней необходимости. **Способ применения и дозы:** Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии один раз в 4 недели. **Побочное действие:** реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, инфекции, включая прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ) и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, реакции со стороны печени. **Особые указания:** применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ и, как результат, привести к смертельному исходу или тяжёлой инвалидизации. При появлении новых неврологических симптомов необходимо приостановить терапию до исключения ПМЛ. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

* ≥2 обострений в течение года и ≥1 Gd+ очагов от исходного. ** EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации.*** MSFC-индекс обеспечивает сфокусированную чувствительную оценку неврологических нарушений у пациентов с рассеянным склерозом.

Ссылки: **1.** Hutchinson M. et al. J Neurol; 2009, 256: 405–415. **2.** Havrdova E. et al. Lancet Neurol; 2009, Mar, 8 (3): 254–60. **3.** Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. for the AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med; 2006, 354: 899–910. **4.** Munschauer F. et al. P. 474, presented at WCTRIMS 2008: Montreal, Canada. **5.** Polman C. et al. Neurology; 2010, 74 (suppl. 3): S8–S15. **6.** Data on file, Biogen Idec. Препарат зарегистрирован МЗ РФ ЛРС-008582/10 от 23.08.2010.

Takeda NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Т.: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625. www.nycomed.ru.
SRV03286. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Журнал Научного совета по неврологии Российской Федерации
Научный центр неврологиии 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
Ю.Я. Варакин
И.А. Завалишин
Л.А. Калашникова
В.Г. Скребицкий
Н.Н. Яхно
Н.Н. Боголепов
Т.С. Гулевская
А.С. Кадыков
В.Н. Корниенко
М.М. Танашян

Редакционный совет

Г.Н. Бельская
А.И. Григорьев
Е.И. Гусев
С.А. Лимборская
В.В. Машин
П.И. Пилипенко
В.И. Скворцова
А.И. Федин
Л.А. Черникова
В.И. Шмырев
А.А. Болдырев
М.Ф. Исмагилов
Л.Б. Лихтерман
К.В. Лядов
М.М. Одинак
С.В. Прокопенко
А.А. Скоромец
И.Д. Столяров
Л.Г. Хаспеков
В.П. Чехонин

Анналы
клинической и экспериментальной
НЕВРОЛОГИИ
Annals of clinical and experimental neurology

Том 5. № 4 2011

УЧРЕДИТЕЛИ: НЦН РАМН, 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.
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: рисунок из статьи О.С. Лебедевой, М.А. Лагарьковой, С.Н. Иллариошкина, Л.Г. Хаспекова, И.А. Гривенникова (с. 42).

В номере:

Оригинальные статьи 4
Клиническая неврология

Стентирование сонных артерий: ближайшие и отдаленные результаты

А.О. Чечёткин, Г.И. Кунцевич, С.И. Скрылев, А.Ю. Кощеев, С.В. Процкий, О.В. Лагода, А.В. Красников, З.А. Суслина – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Дифференциальная диагностика ранних проявлений заболеваний, сопровождающихся тремором, на основе анализа их клинико-нейрофизиологических характеристик 11

А.Н. Куницына, Л.Г. Турбина, Р.Р. Богданов, Е.И. Евина, А.С. Литвинова, П.О. Ратманова, Д.А. Напалков – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ); МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)

Комплексный подход к терапии редких форм мышечных дистоний 17

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, С.А. Навоша, В.Ф. Мельник, А.В. Борисенко, Г.В. Забродец, Н.И. Черненко, Г.В. Зобнина – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Кафедра челюстно-лицевой хирургии Белорусского государственного медицинского университета; Отделение оториноларингологии Республиканского госпиталя Министерства внутренних дел Республики Беларусь (Минск)

Особенности изменений электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом в зависимости от наличия центрального болевого синдрома 21

Н.А. Крупина, М.В. Чурюканов, М.Л. Кукушкин, В.В. Алексеев, Н.Н. Яхно – НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Рецидивирующие невропатии лицевого нерва (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализ) 29

Н.Г. Савицкая, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин, С.А. Клюшников, И.А. Иванова-Смоленская, А.В. Остафийчук – Научный центр неврологии РАМН; НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва); 5-й Центральный военный клинический госпиталь ВВС МО РФ (Красногорск)

Экспериментальная неврология 33

Противопаркинсоническое действие дихолина сукцината
на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма

А.К. Сариев, В.М. Рычихин, И.А. Помыткин, Т.А. Воронина – Научный центр неврологии РАМН; ООО «Биосигнал»; НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва)

Технологии 37

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: новые возможности
в нейробиологии и нейротрансплантологии

О.С. Лебедева, М.А. Лагарькова, С.Н. Иллариошкин, Л.Г. Хаспеков, И.А. Гривенников – Институт молекулярной генетики РАН; Институт общей генетики им. Н.Н. Вавилова РАН; Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Научный обзор 46

Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона

С.Н. Пчелина – Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова РАН; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

Клинический разбор 52

Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба: клиническое наблюдение

А.В. Переседова, Н.И. Стойда, В.В. Гнездицкий, Р.Н. Коновалов, О.С. Корепина, И.А. Завалишин – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Кафедра 57

Преподавание неврологии – процесс непрерывный

В.В. Машин – Ульяновский государственный университет

Информация 60

II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

С.Н. Иллариошкин – Научный центр неврологии РАМН (Москва)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клиническая неврология

Стентирование сонных артерий: ближайшие и отдаленные результаты

А.О. Чечёткин, Г.И. Кунцевич, С.И. Скрылев, А.Ю. Кощеев, С.В. Процкий, О.В. Лагода, А.В. Красников, З.А. Суслина

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В исследование вошли 147 пациентов, которым выполнена 171 транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием сонных артерий. Степень стеноза до проведения эндоваскулярного вмешательства по данным ангиографического исследования составила в среднем 74±10%. Технического успеха (остаточный стеноз <30%) достигли в 97% случаев. Острые нарушения мозгового кровообращения в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах развились у 17 (11,6%) больных: у 11 (7,5%) – транзиторные ишемические атаки, у 3 (2,05%) – «малый» инсульт и у 3 (2,05%) – «большой» инсульт. Не было ни одного случая инфаркта миокарда или летального исхода. В отдаленные сроки после операции были обследованы 133 пациента (90%). Срок динамического наблюдения составил 21 [13; 38] месяц. Инсульт со стороны операции диагностирован у одного больного (0,8%). Рестеноз (≥50%) не был выявлен ни в одном из 155 случаев стентирования сонных артерий. Асимптомная окклюзия стента через 11 месяцев после вмешательства зафиксирована у одной пациентки (0,6%) с субтотальным стенозом гомолатеральной внутренней сонной артерии в интракраниальном отделе. Таким образом, острая очаговая неврологическая симптоматика развивается, главным образом, в периоперационный период эндоваскулярного вмешательства на сонных артериях, однако частота инсульта является достаточно низкой – 4,1%. Стентирование является эффективным методом профилактики нарушений мозгового кровообращения в отдаленном послеоперационном периоде у больных со стенозами экстракраниального отдела сонных артерий.

Ключевые слова: эндоваскулярное лечение, стентирование сонных артерий, стеноз сонных артерий, профилактика инсульта

Несмотря на доказанную в рандомизированных исследованиях (NASCET, ECST, ACAS, ACST) [13, 14, 20, 25] эффективность каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) в профилактике ишемических инсультов при операциях на симптомных и асимптомных стенозах сонных артерий (СА), в последнее десятилетие в мире все шире используется менее инвазивный метод хирургического лечения – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием артерий. Развитие новых технологий, появление защитных устройств для предотвращения церебральной эмболии и применение новых антитромботических препаратов позволили повысить безопасность и улучшить исходы эндоваскулярных вмешательств [28].

Несмотря на многочисленность работ, эффективность стентирования СА остается недостаточно изученной, особенно в отдаленные сроки после операции; она нуждается в дальнейшем исследовании.

Характеристика больных и методы исследования

Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием СА проведена 147 пациентам (111 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 38 до 79 лет (в среднем 63±9 лет). Во всех случаях этиологическим фактором, приводившим к стенозирующему поражению СА, был атеросклероз. Выполнена 171 эндоваскулярная процедура: в 5 случаях (3%) – изолированно на общих сонных артериях и в 166 случаях (97%) – на внутренних сонных артериях (ВСА), из них у 5 пациентов – по поводу рестеноза после КЭЭ. Клиническая симптоматика у обследованных пациентов была представлена следующим образом: 50 пациентов (34%) не имели очаговой неврологической симптоматики в бассейне СА и 97 больных (66%) перенесли острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в каротидном бассейне, из них инсульт – 61 чел. (63%), транзиторные ишемические атаки (ТИА) – 24 (25%), ТИА + инсульт – 12 (12%). Артериальная гипертония была диагностирована у 95% (n=136) пациентов, гиперлипидемия – у 58% (n=85), сахарный диабет 2 типа – у 20% (n=28), ишемическая болезнь сердца – у 54% (n=80), перемежающаяся хромота нижних конечностей – у 14% (n=20). Факт курения был отмечен у 48% пациентов (n=71).

Объем исследования до операции включал оценку неврологического статуса, дуплексное сканирования (ДС) СА, магнитно-резонансную или рентгеновскую компьютерную томографию головного мозга и диагностическую церебральную ангиографию непосредственно перед вмешательством. Степень стеноза СА на ангиограммах до и сразу после стентирования рассчитывали согласно методу NASCET [26]. Всем пациентам имплантировали самораскрывающиеся нитиноловые стенты. Учитывая потенциальную опасность эмболии сосудов головного мозга, с 2008 г. системы церебральной протекции стали использовать у всех больных, в то время как до этого времени (с 2003 г.) их применение было избирательным. Системы защиты мозга от дистальной эмболии устанавливались при проведении 67% (n=115) эндоваскулярных вмешательств, из них наиболее часто – фильтр “Angioguard” фирмы “Cordis” (в 66% случаях).

Остаточный стеноз менее 30% после имплантации стента расценивался как технический успех эндоваскулярного вмешательства. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах проводили неврологический осмотр и ДС. *Первичная конечная точка исследования* была представлена частотой развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) или летального исхода в периоперационный период (от момента начала операции до выписки пациента из стационара); *вто-*

ричная конечная точка исследования – совокупным показателем частоты развития инсульта/ИМ/летальности в первые 30 дней после каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) + ОНМК в бассейне оперированной артерии в отдаленном послеоперационном периоде. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc. США). Статистически достоверными различия считали при $p<0,05$.

Результаты

Степень стеноза СА до проведения эндоваскулярного вмешательства по данным ангиографического исследования составила в среднем 74±10%. По данным ДС, атеросклеротические бляшки (АСБ) имели протяженность от 1 до 4,8 см (в среднем 2,3±0,8 см), ровная поверхность диагностирована в 95 (55%) случаях, неровная – в 68 (40%) и изъязвленная – в 8 (5%). Структура АСБ была представлена следующим образом: однородные гипоэхогенные бляшки диагностированы в 22 (13%) наблюдениях, неоднородные с преобладанием гипоэхогенного компонента – в 62 (36%), неоднородные с преобладанием гиперэхогенного компонента – в 71 (42%), однородные гиперэхогенные – в 16 (9%). В состав 92 бляшек (54%) входил кальций, который в 42 случаях занимал не менее трети объема АСБ.

Интраоперационный и ближайший послеоперационный периоды. Технический успех был достигнут в 97% случаях (n=166) (рис. 1). В 4 случаях (3%) остаточный стеноз составил от 32 до 55% (рис. 2). В одном случае (0,6%) возникла диссекция общей сонной артерии, в результате чего тактика вмешательства была изменена: произведена коррекция расслоения стенки посредством имплантации стента, а от вмешательства на ВСА временно было решено отказаться.

Острая очаговая неврологическая симптоматика с развитием симптомов на стороне вмешательства в момент проведения КАС развились у 8,8% (n=13) пациентов, из них ТИА – у 4,8% (n=7) и инсульт – у 4,1% (n=6), из которых по типу «малого» инсульта неврологическая симптоматика протекала у 2,05% (n=3) больных. Все очаговые неврологические осложнения носили ишемический характер и не привели к

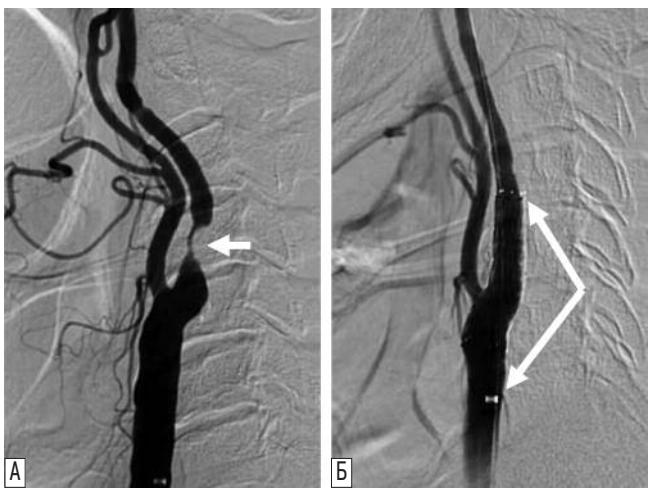


рис. 1: Ангиограмма сонных артерий до (А) и после (Б) эндоваскулярного лечения.

А – стеноз ВСА до эндоваскулярного вмешательства (указан стрелками); Б – правильно позиционированный и адекватно расправленный стент (стрелками указаны проксимальный и дистальный концы стента).

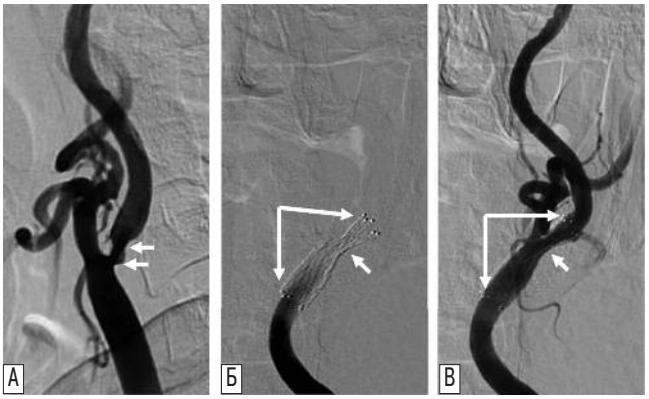


рис. 2: Ангиограмма сонных артерий. Резидуальный стеноз >30%.

А – стеноз в области бифуркации общей сонной артерии и начального отдела ВСА (указан стрелками); Б и В – остаточный послеоперационный стеноз в ВСА (указан короткими стрелками; длинными стрелками обозначены проксимальный и дистальный концы стента).

инвалидизирующим последствиям (менее 3 баллов по шкале Рэнкина). При этом у 11 из 13 пациентов с развившимся ОНМК при эндоваскулярной операции использовалась система церебральной протекции. Выявлена ассоциация развития ОНМК в интраоперационном периоде со структурой АСБ, а именно – для тех случаев, когда бляшка имела неоднородную с преобладанием гипоэхогенного компонента эхоструктуру (точный тест Фишера, $p=0,0168$). На 2–7-е сутки после стентирования ТИА на стороне вмешательства отмечались еще у 4 (2,7%) пациентов. Таким образом, ОНМК в периоперационном периоде диагностировано у 17 больных (11,5%). По данным ультразвукового исследования, просвет стента был интактный у всех оперированных пациентов. Летальных исходов и инфарктов миокарда зарегистрировано не было. Суммарные клинические данные для периоперационного периода представлены в табл. 1.

Преходящая гипотензия и/или брадикардия имели место в 38% случаев (65/171) у 57 пациентов, корригируемые введением раствора атропина сульфата во время операции.

таблица 1: Неврологические осложнения, летальность и инфаркт миокарда в периоперационном периоде.

Осложнения	Частота развития
ОНМК:	11,5%
• ТИА	7,4%
• инсульт:	4,1%
- «малый» инсульт	2,05%
- «большой» инсульт	2,05%
- инсилатеральный	100%
- неинвалидизирующий	100%
- инвалидизирующий	0
Парез черепных нервов	0
Летальный исход	0
Инфаркт миокарда	0
Инсульт + летальность + инфаркт миокарда	**4,1%**

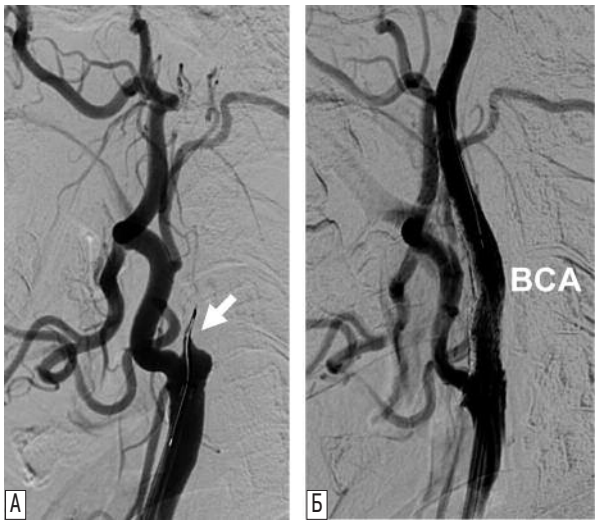


рис. 3: Диссекция ВСА с последующей окклюзией сосуда (А). Полное восстановление проходимости ВСА за счет установки 2 стентов (Б).

Выявлена взаимосвязь между преходящими нарушениями центральной гемодинамики и структурными особенностями АСБ, а именно – с однородными гиперэхогенными АСБ (точный тест Фишера, p=0,021) и с бляшками, в состав которых входил кальций (χ^2-тест, p=0,01). Данное осложнение чаще встречалось у женщин, чем у мужчин (58% против 32%, соответственно). Стойкая гипотония, длящаяся от нескольких часов до 3 суток, встречалась у 7 больных (4,3%). Рефлекторный спазм ВСА при проведении процедуры развился у 6 пациентов (4,1%), из них в 4 случаях он повлек за собой развитие острой очаговой неврологической симптоматики (3 ТИА и 1 инсульт). У 2 пациентов (1,4%) произошла диссекция, которая в одном случае привела к развитию ишемического инсульта. Установкой стентов удалось устранить возникшее осложнение (рис. 3). Синдром гиперперфузии развился у 4 пациентов (2,7%) и проявлялся головной болью, которая у одного больного сочеталась с острым психозом и галлюцинациями. Это состояние купировали в течение нескольких дней после проведения медикаментозного лечения.

Отдаленный послеоперационный период. В отдаленные сроки после операции были обследованы 133 пациента, которым было выполнено 155 стентирований СА. Срок динамического наблюдения составил 21 [13; 38] месяц (максимально 74 месяца). ОНМК было диагностировано у 6 пациентов (4,5%): у 2 – ТИА и у 4 – инсульт. Однако только у 2 (1,5%) больных ОНМК развилось на стороне стентирования, при этом просвет стентов был полностью проходим в обоих случаях. У первого больного «малый» инсульт произошел на фоне гипертонического криза через 26 месяцев после КАС. У второго пациента несколько эпизодов ТИА в виде преходящей слепоты на глаз (amaurosis fugax) возникали через 48 месяцев после операции и, вероятнее всего, были обусловлены неоднородной АСБ в гомолатеральной общей сонной артерии, приводящей к стенозу 60–65%. Полный регресс ТИА со стороны оперированной СА зафиксирован у всех больных (n=27), имевших указанные сосудистые события до операции. Летальный исход зафиксирован в 2 случаях и не был связан с церебральными событиями (инфаркт миокарда и острая почечная недостаточность). Таким образом, вторичная конечная точка исследования в виде 30-дневного инсульта/летальности/ИМ + гомолатерального инсульта в отдаленном послеоперационном периоде составила 5,3%

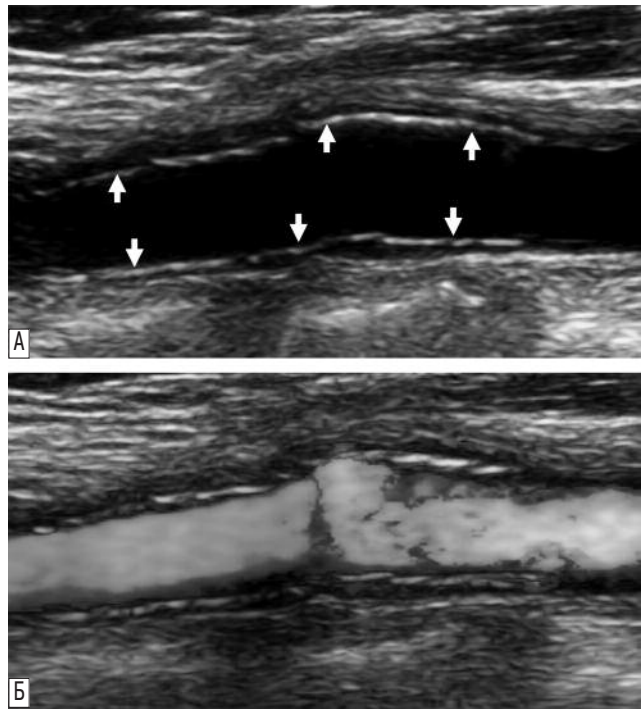


рис. 4: Ультразвуковое изображение интактного просвета стента в сонных артериях.

А – в В-режиме визуализируются гиперэхогенные стенки стента (указаны стрелками), которые плотно прилегают к сосудистой стенке. Б – в режиме энергетического допплеровского картирования определяется полное окрашивание кровотоком просвета стента.

(7 из 133 больных). Положительную динамику в виде уменьшения степени пареза конечностей и речевых расстройств отмечали у 8 больных, полный или частичный регресс вертебрально-базилярной недостаточности – у 27 пациентов. Кроме того, проведение операции повлияло на такие неспецифические неврологические признаки, как улучшение общего самочувствия (в виде уменьшения частоты головных болей и общей слабости, стабилизации артериального давления), улучшение внимания и повышение эмоциональной активности.

По данным ДС, рестеноз в просвете стента не был выявлен ни в одном случае (рис. 4). Асимптомная окклюзия стента через 11 месяцев после вмешательства зафиксирована у одной пациентки (0,6%) с субтотальным стенозом гомолатеральной внутренней сонной артерии в интракраниальном отделе.

Обсуждение

При проведении стентирования СА технический успех в нашем исследовании был достигнут в 97% случаев, что полностью согласуется с результатами других многочисленных исследований, в которых он составил не менее 90%. Преходящая гипотензия и/или брадикардия (синокаротидный синдром) вследствие гиперчувствительности каротидного синуса являются наиболее часто встречаемыми осложнениями и по данным литературы отмечаются с частотой от 19 до 51% [2, 17, 22]. В нашей работе указанная нестабильность гемодинамики встречалась в 38% случаев и практически во всех случаях возникала в момент постдилатации (после установки стента), т.е. в момент максималь-

таблица 2: Результаты регистров и проспективных рандомизированных клинических исследований в периоперационном периоде каротидной ангиопластики со стентированием.

Регистры	N	Год публикации	Стент	ЗМДЭ	30-дневные осложнения			
					инсульт (%)	смерть (%)	ИМ (%)	Суммарно* (%)
SECuRITY	305	2003	Xact	Emboshield	6,9	0,3	0	7,2
ARCHeR 1	158	2004	Acculink	None	4,4	2,5	2,5	7,6
ARCHeR 2	278	2004	Acculink	Accunet	2,2	5,8	2,9	8,6
ARCHeR3	145	2004	Acculink	Accunet	1,4	6,2	0,7	8,3
MAVerIC	498	2004	Exponent	GuardWire	2,0	2,0	1,2	5,1
CREATE	419	2004	Protégé	Spider	3,3	1,0	0,5	4,8
CAPTURE	3500	2004	Acculink	Accunet	4,8	1,8	0,9	5,7
MOMA	157	2005	разные	MOMA	5,7	–	0	5,7
PRIAMUS	416	2005	разные	MOMA	4,2	0,4	–	4,6
PASCAL	113	2005	Exponent	разные	–	–	–	8,0
BEACH	480	2005	Wallstent	FilterWire	4,2	1,5	0,8	5,8
CABERNET	433	2005	NexStent	FilterWire	3,4	0,5	0,2	3,8
CAPTURE 2	4175	2009	Acculink	Accunet	2,8	0,9	0,2	3,7
EXACT	2145	2009	Xact	Emboshield	3,6	0,9	0,4	4,1
РКИ	**N**	**Год публикации**	**Стент**	**ЗМДЭ**	**инсульт (%)**	**смерть (%)**	**ИМ (%)**	**Инсульт + смерть (%)**
Leicester	7	1998	неизвестно	нет	70	–	–	70
Wallstent	107	2001	Wallstent	нет	–	–	–	12,1
CAVATAS	251	2001	разные	нет	8,0	3,0	–	10,0
Kentucky 1	53	2001	Wallstent	нет	1,8	–	–	1,8
Kentucky 2	43	2004	Wallstent	нет	0	0	–	0
SAPPHIRE	167	2004	Smart / Precise	Angioguard	3,6	1,2	2,4	4,8#
EVA-3S	265	2006	разные	разные	8,8	0,8	0,4	9,6
SPACE	605	2006	разные	разные	–	–	–	6,8
BACASS	10	2008	Wallstent	Да	0	0	0	0
ICSS &	853	2010	разные	разные	7,0	1,3	0,4	7,4 (7,4#)
CREST	1262	2010	Acculink	Accunet	4,0	0,7	1,1	4,4 (5,2#)

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования; N – количество пациентов; ЗМДЭ – система защиты мозга от дистальной эмболии; * – суммарный показатель не во всех регистрах включал ИМ; # – данные приведены для показателя инсульт+ИМ+летальность; & – данные приведены только для популяции пациентов (PP-популяция), завершивших исследование по протоколу (n=828).

ного механического давления баллона на стенки сонных артерий. Была установлена взаимосвязь между синокаротидным синдромом и структурными особенностями АСБ в сонных артериях, а именно, гиперэхогенными ($p<0,05$) и кальцинированными бляшками ($p<0,05$). Вероятно, «плотные» АСБ более трудно адекватно компримировать при раздувании баллона, что приводит к более сильному раздражению рецепторов синокаротидной зоны. Ни при одной эндоваскулярной процедуре, проводимой по поводу коррекции рестенозов, развившихся после КЭЭ, не возникли преходящие или стойкие нарушения гемодинамики, что согласуется с данными других исследователей и может быть обусловлено денервацией каротидного синуса после открытой операции [1, 22].

Спазм ВСА на стороне стентирования обычно связан с проведением манипуляций проводником или фильтром, что согласуется с результатами нашего исследования. Обычно это состояние быстро регрессирует после их удаления из артерии [20]. Падение перфузионного давления на фоне развившегося спазма ВСА в 4 из 6 случаев привело к развитию ОНМК. Вероятно, этому способствовала несостоятельность виллизиева круга, обеспечивающего коллатеральное кровоснабжение. Диссекция в нашей работе при выполнении процедурных манипуляций произошла в 2 случаях (1,2%), приведя у одного больного к развитию инсульта. Согласно литературным данным, расслоение стенки артерии – опасное, но достаточно редкое осложнение, к которому может привести ряд факторов: выраженные изгибы или петли ВСА, агрессивная техника проведения инструментария, постдилатация дистального конца стента в ВСА [1]. Синдром гиперперфузии был редким осложнением в нашей работе и развился у 4 (2,4%) пациентов. Этот феномен встречается примерно в 0,3–2,7% случаев. Причины такого состояния – невозможность адекватного ответа привыкшего к ишемии (гипоперфузии) микроциркуляторного русла головного мозга к резкому увеличению объема притекающей крови, к увеличению давления в микроциркуляторном русле [1, 9, 23, 24].

Наиболее опасными клиническими неврологическими осложнениями стентирования являются ТИА и инсульты. В нашем исследовании ОНМК в момент проведения КАС зафиксировано у 17 пациентов (11,5%), из которых 7,4% случаев приходились на долю ТИА и 4,1% – на инсульты. Все развившиеся осложнения возникли на стороне хирургического вмешательства и не носили инвалидизирующего характера. По мнению ряда авторов, имплантация стента не предотвращает феномен отсроченной эмболии в ближайшем операционном периоде: около 30% от всех ТИА

возникают в период от 2 до 10 суток после проведения КАС, что связывают с эмболией фрагментами АСБ и/или тромбов, которые могут протрузировать сквозь ячейки стента [3, 30]. Эти данные согласуются с результатами нашей работы, в которой у 4 больных ТИА наблюдали на 2–7-й день после операции. Летальных исходов и инфарктов миокарда выявлено не было, поэтому первичная конечная точка нашего исследования, представленная инсультом, ИМ и летальным исходом, составила 4,1%.

Полученные в нашей работе данные согласуются с большинством нерандомизированных (одно- и многоцентровых) и рандомизированных исследований. Так, в статье Goodney и Powell [15], посвященной обзору наиболее крупных работ по стентированию СА, сообщается, что 30-дневный риск инсульта варьировал от 1 до 8% (в среднем 3%), а комбинированная частота инсульта/ИМ/смерти составила 4%. По данным глобального мирового регистра, где КАС была проведена 11243 пациентам на 12392 сосудах, частота ТИА была 3,07%, «малого» инсульта – 2,14%, «большого» инсульта – 1,2%, а комбинированная частота инсульта и смерти составила 4,75% [29]. Анализ регистров по КАС показал, что частота инсульта составила от 1,4 до 6,9%, а частота суммарного показателя «инсульт/ИМ/смерть» – от 3,7 до 8,6% (табл. 2). Результаты для периоперационного периода в нашей работе были значительно лучше, чем во многих рандомизированных контролируемых исследованиях (Leicester, WALLSTENT, CAVATAS, EVA-3S, SPASE, ICSS), сравнивающих результаты КАС и КЭЭ по таким показателям, как «инсульт» и «инсульт+летальность» (табл. 2), и были практически схожи с результатами исследований SAPPHIRE и CREST [8, 31], где частота инсульта составила 3,6% и 4,1%, а частота инсульта/ИМ/летальности – 4,8% и 5,2%, соответственно. Улучшение этих показателей в работах последних лет может быть обусловлено тщательным отбором пациентов для операции, надлежащей подготовкой эндоваскулярных хирургов, совершенствованием материалов для эндоваскулярного вмешательства, более внимательным отношением к фармакотерапии в до- и послеоперационном периодах.

В нашем исследовании из всех анализируемых факторов только эхоструктура АСБ влияла на повышенный риск развития ОНМК в периоперационном периоде. Бляшки, имевшие неоднородную с преобладанием гипоэхогенного компонента эхоструктуру, имели достоверную взаимосвязь с развитием у пациентов ОНМК ($p<0,05$). Вероятно, АСБ с гипоэхогенной структурой генерируют большее количество эмболических частиц при проведении манипуляций при эндоваскулярном вмешательстве, чем бляшки с повышенной эхоплотностью. Наши данные согласуются с результатами исследования ICAROS, в котором было показано, что бляшки низкой эхогенности являются независимыми предикторами развития инсульта во время проведения КАС [5]. По-видимому, при выявлении при ДС бляшек с низкой эхогенностью целесообразно пересмотреть тактику хирургического вмешательства.

В отдаленном послеоперационном периоде инсульт на гомолатеральной стентированию стороне зарегистрирован только у одного пациента (0,8%) и не был связан с нарушением проходимости стента. Таким образом, конечная вторичная точка нашего исследования составила 5,3%. Лишь в немногих нерандомизированных исследованиях внимание уделялось долгосрочным результатам стентирования СА. Так, по данным Roubin и соавт. [27] и Bergeron и соавт. [4], в течение 3 лет после операции доля пациентов без инсультов (приводящих и не приводящих к смерти) составила 95±2% и 96%, соответственно. Наиболее крупная выборка пациентов с длительным периодом наблюдения представлена в работе de Donato и соавт. [10]. Через 5 лет доля пациентов, у которых не отмечали летальности от инсульта, а также случаев гомолатерального инсульта и любого инсульта, составила 93,5%, 93,3% и 91,9%, соответственно.

В рандомизированных исследованиях Kentucky 1, Kentucky 2 и BACASS при динамическом наблюдении в течение 24 месяцев за симптомными и асимптомными пациентами ни в одном случае не отмечено развития инсультов или летальных исходов [6, 7, 12, 19]. В исследовании SAPPHIRE [31] в течение 1 года главная конечная точка исследования в виде случаев «инсульт/ИМ/смерть в течение 30 дней после вмешательства» + «гомолатеральный инсульт или смерть от неврологических причин в сроки от 31-го дня до 1 года» составила 12,2% для пациентов, рандомизированных в группу КАС. В исследовании EVA-3S накопленная вероятность развития инсульта или смерти в периоперационном периоде + гомолатерального инсульта в течение 4 лет в группе стентирования СА была 11,1%, однако большая часть осложнений приходилась на периоперационный период. В исследовании SPACE через 2 года после эндоваскулярного вмешательства этот показатель составил 5,0% [11]. Согласно недавним данным (2010) самого крупного рандомизированного исследования CREST, частота гомолатерального инсульта через 4 года после КАС была низкой, составив всего 2,0%, а частота первичной переменной (любой инсульт/ИМ/смерть в первые 30 дней после стентирования + ипсилатеральный инсульт в 4-летнем послеоперационном периоде) была 7,2% [8]. Таким образом, результаты нашего и приведенных выше исследований позволяют предположить, что КАС является эффективной процедурой в отношении профилактики гомолатерального инсульта в отдаленном послеоперационном периоде.

В нашем исследовании, за исключением одного случая окклюзии стентированной ВСА, не было зарегистрировано ни одного случая рестеноза в течение всего срока динамического наблюдения. Gröschel и соавт. [16] провели систематический анализ работ, где сообщалось о рестенозе после проведения КАС. Обобщенная частота рестеноза по их данным через 1 и 2 года после КАС составила примерно 6% и 7,5% (от 0,6 до 22%) для исследований с нижним порогом рестеноза от 50 до 70% и примерно 4% (от 1,9 до 6,5%) для рестенозов с порогом от 70 до 80%, развившихся в первые 2 года после КАС. Клиническое значение и причины развития каротидных рестенозов до сих пор активно обсуждаются. По данным литературы, встречаемость симптомных каротидных рестенозов колеблется от 0 до 8,2%, в то время как асимптомные рестенозы диагностируются в 1,3–37% случаев [21].

Наше исследование показало, что основная часть сосудистых осложнений при проведении каротидной ангиопластики со стентированием приходится на периоперационный период, однако частота таких грозных осложнений, как инсульт, ИМ и летальность, является достаточно невысокой – 4,1%. Низкая частота развития гомолатерального инсульта и отсутствие рестенозов в сонных артериях в отдаленном послеоперационном периоде указывают на высокую эффективность стентирования в профилактике первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения.

Список литературы

1. *Кавтеладзе З.А., Былов К.В., Дроздов С.А. и др.* Эндоваскулярные методы лечения атеросклеротических поражений сонных артерий. Consilium Medicum 2009; 11: 17–26.

2. *Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В. и др.* Внутрисосудистые методы профилактики ишемического инсульта: ангиопластика со стентированием сонных артерий при атеросклеротическом стенозе. Consilium Medicum (приложение «Неврология») 2008; 1: 41–46.

3. *Al-Mubarak N., Roubin G., Vitek J. et al.* Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. Circulation 2001; 104: 1999–2002.

4. *Bergeron P., Roux M., Khanoyan P. et al.* Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. J. Vasc. Surg. 2005; 41: 213–221.

5. *Biasi G., Froio A., Diethrich E. et al.* Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. Circulation 2004; 110: 756–762.

6. *Brooks W., McClure R., Jones M. et al.* Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 38: 1589–1595.

7. *Brooks W., McClure R., Jones M. et al.* Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. Neurosurgery 2004; 54: 318–324.

8. *Brott T., Hobson R., Howard G. et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 11–23.

9. *Coutts S., Hill M., Hu W.* Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. Neurosurgery 2003; 53: 1053–1058.

10. *de Donato G., Setacci C., Deloose K. et al.* Long-term results of carotid artery stenting. J. Vasc. Surg. 2008; 48: 1431–1440.

11. *Eckstein H., Ringleb P., Allenberg J. et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. Lancet Neurol. 2008; 7: 893–902.

12. *Ederle J., Featherstone R., Brown M.* Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. Stroke 2009; 40: 1373–1380.

13. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273: 1421–1428.

14. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998; 351: 1379–1387.

15. *Goodney P., Powell R.* Carotid artery stenting: what have we learned from the clinical trials and registries and where do we go from here? Ann. Vasc. Surg. 2008; 22: 148–158.

16. *Gröschel K., Riecker A., Schulz J. et al.* Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. Stroke 2005; 36: 367–373.

17. *Gupta R., Horowitz M., Jovin T.* Hemodynamic instability after carotid artery angioplasty and stent placement: a review of the literature. Neurosurg. Focus 2005; 18: e6.

18. *Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al.* MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1491–1502.

19. *Hoffmann A., Engelter S., Taschner C. et al.* Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy – a prospective randomised controlled single-centretrial with long-term follow-up (BACASS). Schweiz Arch. Neurol. Psychiatr. 2008; 159: 84–89.

20. *Kwon B., Han M., Kang H. et al.* Protection filter-related events in extracranial carotid artery stenting: a single-center experience. J. Endovasc. Ther. 2006; 13: 711–722.

21. *Lal B.* Recurrent carotid stenosis after CEA and CAS: diagnosis and management. Semin. Vasc. Surg. 2007; 20: 259–266.

22. *Lin P., Zhou W., Kougias P. et al.* Factors associated with hypotension and bradycardia after carotid angioplasty and stenting. J. Vasc. Surg. 2007; 46: 846–853.

23. *McCabe D., Brown M., Clifton A.* Fatal cerebral reperfusion hemorrhage after carotid stenting. Stroke 1999; 30: 2483–2486.

24. *Meyers P., Higashida R., Phatouros C. et al.* Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. Neurosurgery 2000; 47: 335–343.

25. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1415–1425.

26. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. Stroke 1991; 22: 711–720.

27. *Roubin G., New G., Iyer S. et al.* Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. Circulation 2001; 103: 532–537.

28. *White C.* Carotid artery stent placement. JACC Cardiovasc. Interv. 2010; 3: 467–474.

29. *Wholey M., Al-Mubarek N.* Updated review of the global carotid artery stent registry. Catheter Cardiovasc. Interv. 2003; 60: 259–266.

30. *Wholey M., Tan W., Toursarkissian B. et al.* Management of neurological complications of carotid artery stenting. J. Endovasc. Ther. 2001; 8: 341–353.

31. *Yadav J., Wholey M., Kuntz R. et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1493–1501.

Carotid artery stenting: early and long-term results

A.O. Chechetkin, G.I. Kunzevich, S.I. Skrylev, A.Yu. Koshcheev, S.V. Prozky, O.V. Lagoda, A.V. Krasnikov, Z.A. Suslina

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

Key words: endovascular treatment, carotid artery stenting, carotid artery stenosis, stroke prevention.

We studied 147 patients who underwent 171 interventions of transluminal balloon angioplasty with carotid artery stenting (CAS). Mean degree of stenosis measured by angiography before the intervention was 74±10%. Technical success (residual stenosis <30%) was achieved in 97% cases. Acute stroke during the intervention and in the early postoperative period was registered in 17 (11.6%) subjects: 11 (7.5%) patients had TIAs, 3 (2.05%) had "minor" stroke and 3 (2.05%) had "major" stroke. No events of myocardial infarction or death were observed. One hundred thirty-three patients (90%) were followed-up in the long-term perspective (21 [13; 38] months). Ipsilateral stroke was diagnosed in one patient (0.8%). No events of restenosis (≥50%) were observed in 155 cases of CAS. Asymptomatic stent occlusion was recorded 11 months after intervention in one patient (0.6%) who had subtotal stenosis of ipsilateral intracranial internal carotid artery. Thus, acute neurological deterioration develops mainly in the perioperative period, but the rate of stroke is low (4.1%). CAS is an effective method to prevent stroke in the long-term perspective in patients with extracranial carotid stenosis.

Контактный адрес: Чечёткин Андрей Олегович – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. лаб. ультразвуковой диагностики НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: andreychechetkin@gmail.com

Кунцевич Г.И. – зав. лаб. ультразвуковой диагностики НЦН РАМН;

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

Кощеев А.Ю. – врач группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии НЦН РАМН;

Процкий С.В. – врач нейрохирургического отд. НЦН РАМН;

Лагода О.В. – старш. науч. сотр. I неврологического отд. НЦН РАМН;

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

Суслина З.А. – акад. РАМН, директор НЦН РАМН.

Дифференциальная диагностика ранних проявлений заболеваний, сопровождающихся тремором, на основе анализа их клинико-нейрофизиологических характеристик

А.Н. Куницына, Л.Г. Турбина, Р.Р. Богданов, Е.И. Евина, А.С. Литвинова, П.О. Ратманова, Д.А.Напалков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ); МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)

С целью поиска дополнительных методов дифференциальной диагностики ранних стадий болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ) проведено клиническое, психометрическое, треморометрическое, стабилографическое и электроокулографическое обследование двух групп пациентов и контрольной группы сходного возраста. У пациентов с ЭТ наблюдали билатеральное распределение дрожания (преимущественно постурально-кинетического) с незначительным преобладанием выраженности в одной руке, часто встречалось сочетание тремора конечностей с тремором головы. Для пациентов с БП был характерен ассиметричный дебют клинических проявлений, тремор покоя и постуральный тремор, выявлена незначительная гипокинезия и ригидность. Частота тремора покоя и постурального тремора в группе пациентов с ЭТ была достоверно выше, чем в группе БП. Стабилографическое обследование выявило увеличение показателя «качество функции равновесия» в тесте «Мишень» у пациентов с БП. В динамическом тесте с «эвольвентой» пациенты с БП демонстрировали меньшую длину статокинезиграммы и более низкую скорость перемещения центра давления по сравнению с контрольной группой. При ЭТ стабилографических изменений не выявлено. В отличие от пациентов с ЭТ, для БП было характерно достоверное увеличение латентных периодов саккадических движений глаз и доли мультисаккад; на первой стадии БП выявлена латерализация глазодвигательных нарушений. Обсуждается значение полученных данных для клинической практики.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, треморометрия, стабилография, саккады.

Среди неврологических заболеваний, обусловленных поражением экстрапирамидной системы и сопровождающихся развитием дрожательного гиперкинеза, наиболее часто встречающимися клиническими формами являются болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор. Распространенность указанных заболеваний весьма велика и ассоциирована с возрастом. Так, среди лиц моложе 40 лет частота ЭТ варьирует от 0,3 до 6,7% и достигает 8–17% на восьмой и девятой декадах жизни (в среднем 750 случаев на 100 тыс. населения). Распространенность БП достигает 1% после 65 лет, а в популяции старше 85 лет – 2,6% (в среднем от 60 до 160 случаев на 100 тыс. населения) [4–8].

Клиническая диагностика БП и ЭТ в развернутой стадии заболевания не представляет существенных трудностей. В то же время в фазе ранних проявлений и особенно при развитии атипичных клинических форм (экстрапирамидная и кинетическая формы эссенциального тремора) [5] диагностика как БП, так и дебюта ЭТ в пожилом возрасте является сложной задачей даже для опытных неврологов. По данным различных эпидемиологических исследований [10, 16, 20], в дебюте заболевания неправильная диагностика отмечена у 30–50% больных ЭТ и в 10–25% случаев БП.

В последние годы в связи с появлением препаратов, обладающих потенциально нейропротективным действием, становится актуальной максимально ранняя диагностика нейродегенеративной патологии. На основе клинической картины решить эту проблему весьма трудно, поскольку эти заболевания в дебюте феноменологически могут быть весьма сходными. В то же время при схожести клинических проявлений нейрофизиологические механизмы БП и ЭТ различны [1, 8, 15–17]. Исследование данных механизмов может служить основой для разработки дополнительных методов дифференциальной диагностики.

Цель данной работы – выявление объективных дифференциально-диагностических маркеров БП и ЭТ на основе уточнения их клинико-нейрофизиологических характеристик.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 25 пациентов, страдающих БП, из них 17 женщин (68%) и 8 мужчин (32%), не получавших ранее специфической фармакотерапии; средний возраст составил 56,3±2,2 лет; средняя продолжительность заболевания – 2,2±0,4 лет. Также обследованы 25 пациентов с ЭТ, из них 20 женщин (80%) и 5 мужчин (20%), средний возраст – 55,3±5,2 лет. Группу контроля составили 25 чел., сопоставимых по демографическим данным и не страдающих заболеваниями экстрапирамидной системы.

Диагностика БП основывалась на клинико-диагностичеких критериях Банка головного мозга общества БП Великобритании [11]. Степень тяжести и выраженность двигательных нарушений при БП оценивали с помощью унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений

БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS). Для установления стадии БП использовали шкалу Хен–Яра (The Hoehn and Yahr Scale) [14]. Диагностику эссенциального тремора проводили на основании критериев Общества двигательных расстройств и Вашингтонского генетического исследования ЭТ (The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor). Для объективизации выраженности дрожания у пациентов с ЭТ использовали шкалу клинической оценки тремора Fahn (Clinical rating scale for tremor – CRST) [9].

Компьютерная стабилография. Для регистрации стабилографических показателей применяли компьютерный стабилоанализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01» (ОКБ «Ритм», Россия). В ходе обследования пациент стоял на стабилоплатформе в стандартной европейской стойке. Использовали статические (модифицированный тест Ромберга и тест «Мишень») и динамические (тест «с эвольвентой») диагностические пробы.

Модифицированный тест Ромберга состоял из двух проб – с открытыми и закрытыми глазами. В пробе с открытыми глазами для отвлечения внимания от поддержания позы использовали визуальную стимуляцию в виде чередующихся кругов различного цвета. Пациенту было необходимо сосчитать количество белых кругов. В пробе с закрытыми глазами для той же цели использовали звуковую стимуляцию в виде тональных сигналов, количество которых также нужно было сосчитать. Тест «Мишень» проводили с использованием зрительной обратной связи. Стоя на стабилоплатформе, пациент должен был удерживать маркер, отображающий центр давления его тела на платформу, в центре мишени.

При проведении теста «с эвольвентой» пациента, находящегося на стабилоплатформе, инструктировали перемещать красный маркер, отображающий центр давления его тела на платформу, вслед за зеленым, который двигался сначала по раскручивающейся, а затем по сворачивающейся спирали.

Анализировали статистические (длину статокинезиграммы во фронтальном и сагиттальном направлениях, площадь доверительного эллипса) и векторные показатели стабилографического сигнала (скорость движения центра давления и качество функции равновесия).

Треморометрия. Регистрацию тремора проводили в положении сидя при помощи компьютерного полиграфа Kardi2-NP (ООО «МКС», Россия) с четырьмя акселерометрическими датчиками ускорения серии NEO SENS™. Датчики прикрепляли к тыльной поверхности правой и левой кисти на 3 см дистальнее лучезапястных суставов, а также к правому и левому бедру на 3 см проксимальнее коленных суставов.

При регистрации тремора покоя использовали 2 положения. В первом положении руки пациента свободно лежали на подлокотниках кресла, во втором – кисти рук свободно лежали на ребрах ладоней. Постуральный тремор регистрировали в 3-х положениях: 1 – руки вытянуты перед собой, пальцы разведены в стороны; 2 – предплечья лежат на подлокотниках кресла, кисти согнуты в лучезапястных суставах и максимально отведены вверх; 3 – руки подняты на уровень груди, согнуты в локтевых суставах, пальцы направлены друг к другу. Постуральный тремор ног регистрировали при подъеме стоп на носки. Измерение показателей в каждом положении регистрировали в течение 1 мин. Для определения частоты и амплитуды тремора проводили спектральный анализ.

Регистрация саккадических движений глаз. Во время обследования пациент находился в затемненной звукоизолированной экранированной камере в кресле с подголовником, исключающим движения головы. Пациенту предъявляли зрительные стимулы, расположенные на светодиодной панели: один центральный фиксационный и 4 периферических (правый, левый, верхний и нижний), расположенные на расстоянии 6,7˚ от центрального. Пациента инструктировали фиксировать взгляд на центральном стимуле, а при появлении одного из периферических – как можно быстрее и точнее переместить взор в его направлении. Движения глаз регистрировали электроокулографическим методом. Для автоматизированного предъявления стимулов и регистрации электроокулограммы использовали комплексную установку под контролем интегрированной системы «CONAN-m» [2].

Анализировали латентные периоды саккад (временной интервал между включением периферического стимула и началом саккады) и долю мультисаккад. Мультисаккады определяли как фрагментированное перемещение взора, при котором зрительная цель достигается не одной, а несколькими саккадами меньшей амплитуды.

Дополнительно всем пациентам проводили нейропсихологическое (психометрическое) тестирование. Для выявления тревожности применяли тест Спилбергера, для оценки депрессивности – тест Бека.

Стандартную статистическую обработку данных производили с помощью статистического пакета компьютерных программ «STATISTICA».

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены клинические и психологические показатели пациентов с БП и ЭТ. Психометрическое тестирование не выявило достоверных различий между группами больных.

В группе пациентов с ЭТ наблюдалось билатеральное распределение дрожания с незначительным преобладанием выраженности в одной руке (справа или слева). Кроме того, часто встречалось сочетание тремора конечностей с тремором головы. У пациентов с БП тремор был односторонним (асимметричный дебют клинических проявлений) и сочетался с тремором нижних конечностей на той же стороне, что и тремор рук. У больных с ЭТ превалировал постурально-кинетический тремор, тогда как у пациентов с БП – тремор покоя и постуральный тремор. Помимо тремора в группе БП была выявлена незначительная гипокинезия и ригидность.

Измерение тремора с помощью акселерометров, расположенных на конечностях пациента, позволило уточнить и объективизировать данные клинического обследования. В табл. 2 приведены амплитудно-частотные показатели тремора, которые существенно различались у пациентов с БП, ЭТ и лиц контрольной группы, что согласуется с данными, описанными в литературе [1, 2, 5].

таблица 1: Клинические и нейропсихологические показатели пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором

	Болезнь Паркинсона		Эссенциальный тремор	
Локализация тремора:				
руки	44%		36%	
голова, руки	–		52%	
руки, ноги	48%		–	
голова, руки, ноги			4%	
подбородок, руки, ноги	8%		–	
голова	–		8%	
Вид тремора:				
тремор покоя	12%		–	
постуральный	20%		28%	
постурально-кинетический	12%		48%	
кинетический	–		12%	
тремор покоя, постуральный	36%		12%	
тремор покоя, постуральный, кинетический	20%		–	
Выраженность тремора:				
1 балл	60%		12%	
2 балла	28%		68%	
3 балла	8%		8%	
4 балла	4%		12%	
Гипокинезия:				
1 балл	56%		–	
2 балла	44%		–	
3 балла	–		–	
4 балла	–		–	
Ригидность:				
1 балл	68%		–	
2 балла	32%		–	
3 балла	–		–	
4 балла	–		–	
Дебют заболевания:				
слева	60%		35,7%	
справа	40%		64,3%	
Семейный анамнез:				
да	–		44%	
нет	100%		56%	
Реакция на алкоголь:				
положительная	–		84%	
отрицательная	100%		16%	
Выраженность депрессии по шкале Бека:				
0-4 баллов	0		4%	
5-7 баллов	4%		8%	
8-15 баллов	48%		48%	
>16 баллов	48%		40%	
Выраженность тревоги по шкале Спилбергера:	реактивная	личностная	реактивная	личностная
до 30 баллов	44%	–	28%	4%
31-45 баллов	52%	28%	52%	8%
≥46 баллов	4%	72%	20%	88%
Тест MMSE:				
28-30 баллов	68%		68%	
26-27 баллов	28%		32%	
24-25 баллов	4%		–	

таблица 2: Частота и амплитуда тремора (M±σ) у пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором и у лиц контрольной группы

	Тремор покоя		Постуральный тремор	
	частота (Гц)	амплитуда (мкВ)	частота (Гц)	амплитуда (мкВ)
Болезнь Паркинсона	5,0 ± 0,1**	116 ± 31**	5,5 ± 0,1*	90 ± 156
Эссенциальный тремор	6,1 ± 0,2**	13 ± 5**	6,3 ± 0,2*	50 ± 113
Контроль	–	–	7,7 ± 0,3**	3 ± 1

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ (статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни).

Частота тремора покоя и постурального тремора в группе пациентов с ЭТ была достоверно выше, чем в группе БП. Наблюдаемый в 12% случаев тремор покоя у больных ЭТ был достоверно ниже по амплитуде, чем в группе БП. В то же время амплитуда постурального тремора у пациентов с БП и ЭТ достоверно не различалась. В контрольной группе тремор покоя отсутствовал, а амплитудно-частотные характеристики постурального тремора отличались от показателей, характерных для пациентов с БП и ЭТ: частота постурального тремора была достоверно выше, а амплитуда – достоверно ниже, чем у пациентов.

У пациентов с ЭТ и БП источник тремора до конца не выяснен. Ряд исследователей выявили аномалии в активации оливоцеребеллярных связей в среднем мозге в районе красного ядра у пациентов с ЭТ, а при ПЭТ-тестировании обнаружили увеличение мозжечковой активности – эти результаты согласуются с предположением о важной роли мозжечка в генерации тремора [15] и объясняют преобладание постурально-кинетического тремора у пациентов с ЭТ. Экспериментальные данные показывают, что в генерации тремора у больных БП имеет значение дефицит дофамина в субталамическом ядре (СТЯ), внутреннем сегменте бледного шара (БШв) и ретикулярной части черной субстанции, и возникающая в результате осцилляция активности в контуре СТЯ–БШв передается к таламокортикальным путям, а затем – к кортикоспинальным нейронам [5].

Из пяти положений, которые мы использовали для регистрации частоты и амплитуды тремора, наиболее информативными оказались три. Для измерения тремора покоя – первое положение (руки пациента свободно лежат на подлокотниках кресла), для измерения постурального тремора – два положения (руки вытянуты перед собой, пальцы разведены в стороны, а также предплечья лежат на подлокотниках кресла, кисти согнуты в лучезапястных суставах и максимально отведены вверх).

Анализ стабилографических показателей в тесте Ромберга не выявил достоверных различий между пациентами с БП, ЭТ и контрольной группой (рис. 1). В тесте «Мишень» были получены достоверные отличия при анализе векторного показателя «качество функции равновесия». Значение данного показателя в группе БП достоверно ($p<0,05$) выше, чем в контроле и при ЭТ. В то же время достоверных отличий между группой пациентов с ЭТ и контрольной группой не было выявлено.

Анализ стабилографических показателей в динамическом тесте с «эвольвентой» показал, что длина статокинезиграммы и во фронтальной, и в сагиттальной плоскости у паци-

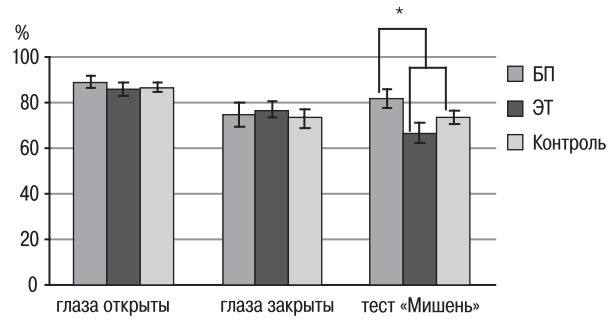


рис. 1: Качество функции равновесия в тесте Ромберга и тесте «Мишень» у пациентов с БП, ЭТ и в контрольной группе.

* – p < 0,05 (достоверные различия по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни).

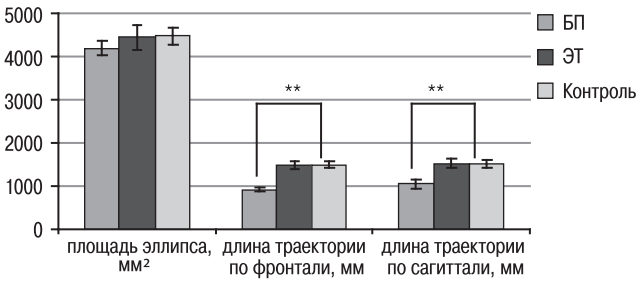


рис. 2: Площадь доверительного эллипса и длина траектории движения центра давления во фронтальном и сагиттальном направлении у пациентов с БП, ЭТ и в контрольной группе во время выполнения динамического теста с «эвольвентой».

** – p<0,001 (достоверные различия по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни).

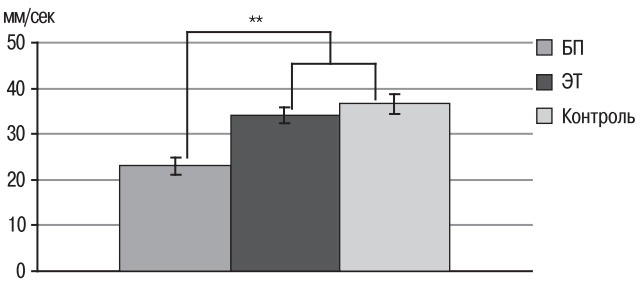


рис. 3: Средняя линейная скорость перемещения центра давления в пробе «с эвольвентой» у пациентов с БП, ЭТ и в контрольной группе.

** – p<0,001 (достоверные различия по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни).

ентов с БП достоверно меньше (p<0,001), чем в группе ЭТ и в контроле (рис. 2). Кроме того, у пациентов с БП достоверно ниже (p<0,001) средняя линейная скорость перемещения центра давления (рис. 3). Площадь доверительного эллипса (суммарная площадь статокинезиграммы без учета случайных «выбросов») в трех исследованных группах достоверно не различалась.

Выявленные при стабилографическом исследовании достоверные отличия у пациентов с БП связаны с наличием гипокинезии и ригидности, характерных для данного заболевания. Скованность движений приводит к существенному ограничению подвижности центра давления, что проявляется в уменьшении значений длины статокинезиграммы и скорости движения центра давления. Наиболее ярко данные отличия выражены в динамическом

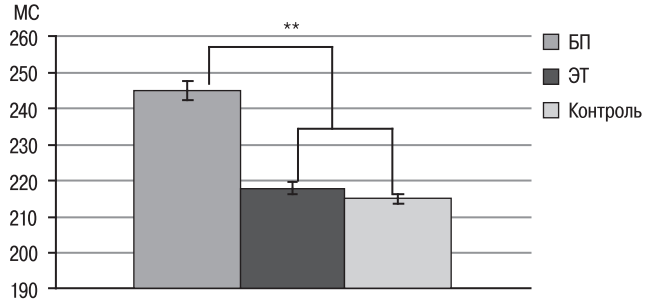


рис. 4: Средние значения латентных периодов саккад у пациентов с БП, ЭТ и в контрольной группе.

** – p<0,001 (достоверные различия по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни).

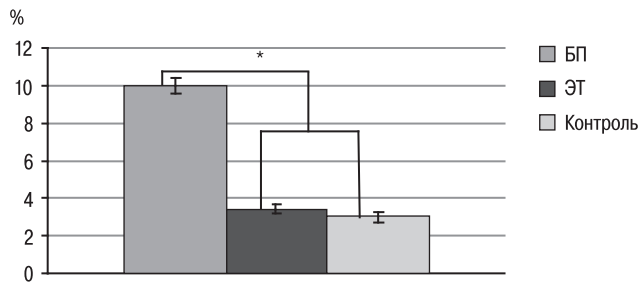


рис. 5: Доля мультисаккад у пациентов с БП, ЭТ и в контрольной группе.

* – p<0,01 (достоверные различия по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни).

тесте с «эвольвентой». В тесте «Мишень» пациенты с БП демонстрируют более высокие показатели коэффициента функции равновесия за счет меньшей скорости перемещения центра давления относительно заданной точки. У пациентов с ЭТ акинетико-ригидный синдром отсутствует, подвижность центра давления на платформу сохраняется, в связи с чем значения стабилографических показателей соответствуют возрастной норме.

Таким образом, динамический тест с «эвольвентой», а также тест «Мишень», занимающий «промежуточное» положение между статическими и динамическими тестами, могут быть использованы в клинической практике для объективной оценки выраженности гипокинезии и ригидности при БП.

Электроокулографическое исследование показало, что при ЭТ параметры саккадических движений глаз не отличаются от возрастной нормы, что согласуется с результатами других авторов [12, 19]. При БП параметры саккад изменяются и достоверно отличаются от нормативных показателей (рис. 4, 5). Уже на ранних стадиях БП (I–II стадии по шкале Хен–Яра) латентные периоды саккадических движений и доля мультисаккад достоверно больше, чем в контрольной группе и у пациентов с ЭТ.

Следует отметить, что у пациентов с I стадией БП была выявлена латерализация глазодвигательных нарушений, обусловленная, наиболее вероятно, односторонним клиническим дебютом заболевания. И латентные периоды, и доля мультисаккад на I стадии БП больше при саккадах, выполненных в ту же сторону, где проявляются основные двигательные симптомы. У пациентов со II стадией БП такая латерализация пропадает.

Глазодвигательные нарушения при БП обусловлены нейродегенеративными изменениями в черной субстанции. Дефицит дофамина в нигростриарной системе приводит к нарушению функционирования базальных ганглиев, тем самым оказывая влияние на работу глазодвигательных структур мозга [13, 18]. По своему патогенезу ЭТ отличается от БП, в связи с чем изменений параметров саккад у этих больных нет.

Исследование глазодвигательных реакций у пациентов представляет интерес не только в связи с возможностью дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств, но и в связи с ранней диагностикой БП. Как было показано в работе на экспериментальной модели паркинсонизма у обезьян [3], изменения параметров саккадических движений глаз начинаются на самых ранних стадиях развития МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома, когда общее состояние животного ухудшается незначительно и основные симптомы паркинсонизма еще не выражены.

Таким образом, можно заключить, что применение нейрофизиологических методов обследования предоставляет возможность использования дополнительных критериев дифференциальной диагностики ЭТ и ранних проявлений БП. Исходя из полученных данных, наиболее информативным методом является регистрация саккадических движений глаз с последующим анализом латентных периодов и доли мультисаккад.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 08-06-00362а).

Список литературы

1. *Голубев В.Л., Магомедова Р.К.* Спектральный анализ вариабельности частотно-амплитудных характеристик дрожания при эссенциальном треморе и дрожательной форме болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 1: 43–48.

2. *Кулаичев А.П.* Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика. М: Форум, 2007.

3. *Терещенко Л.В., Юдин А.Г., Кузнецов Ю.Б. и др.* Нарушения саккадических движений глаз при развитии МФТП-индуцированного синдрома у обезьян. Бюл. эксперим. биол. мед. 2002; 2: 215–218.

4. *Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В.* Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. М: МИА, 2002.

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

6. *Benito-Leon J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F.* Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. Neuroepidemiology 2007; 29: 213–217.

7. *Deeb J., Gannon K., Shah M. et al.* Comparison of datscan imaging and smell testing in essential tremor and Parkinson disease. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2007; 78: 1018–1019.

8. *Driver J.A., Logroscino G., Gaziano J.M. et al.* Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. Neurology 2009; 72: 432–438.

9. *Fahn S, Tolosa E, Marin C.* Clinical rating scale for tremor. In: J.Jankovic, E,Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 225–234.

10. *Findley L.J., Shah M., Muhammed N. et al.* Olfactory tests distinguish essential from parkinsonian tremor. Evidence of enhanced detection and age resistance in familial essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 140.

11. *Gibb W., Lees A.* Relevance Lewy body pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51: 745–752.

12. *Helmchen C., Hagenow A., Miesner J. et al.* Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. Brain 2003; 126: 1319–1332.

13. *Hikosaka O., Takikawa Y., Kawagoe R.* Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol. Rev. 2000; 80: 953–978.

14. *Hoehn M., Yahr M.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17: 427–442.

15. *Louis E.D., Honig L.S., Vonsattel J.P. et al.* Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. Arch. Neurol. 2005; 62: 1004–1007.

16. *Louis E.D., Vonsattel J.P., Honig L.S. et al.* Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. Arch. Neurol. 2006; 63: 1189–1193.

17. *Louis E.D., Vonsattel J.P.* The emerging neuropathology of essential tremor. Mov. Disord. 2008; 23: 174–182.

18. *Munoz D.P., Everling S.* Look away: The anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat. Rev. Neurosci. 2004; 5: 218–228.

19. *Trillenberg P., Führer J., Sprenger A. et al.* Eye-hand coordination in essential tremor. Mov. Disord. 2006; 21: 379.

20. *Weintraub D., Comella C.L., Horn S.* Parkinson's disease – Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis and assessment. Am. J. Manag. Care 2008; 14: 40–48.

Differential diagnosis of disorders manifesting with tremor on the basis of their clinical and neurophysiological characteristics

A.N. Kunitsyna, L.G. Turbina, R.R. Bogdanov, E.I. Evina, A.S. Litvinova, P.O. Ratmanova, D.A.Napalkov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute;
M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow)

Key words: Parkinson's disease, essential tremor, tremorometry, stabilometry, saccades.

To search for additional methods of differential diagnosis of essential tremor (ET) and early-stage Parkinson's disease (PD), a clinical, psychometric, tremorometric, stabilometric and electrooculografic study was carried out in PD, ET and age-matched controls. Patients with ET had bilateral distribution of predominantly postural-kinetic tremor with slight prevalence in one hand, and limb tremor often combined with head tremor. PD was characterized by asymmetric debut of clinical manifestations, as well as by rest and postural tremor with slight hypokinesia and rigidity. The frequency of rest and postural tremor was significantly higher than in the PD group. Stabilometry revealed improvement of postural stability in "Target-test" in patients with PD. In the dynamic "Evolventa-test" patients with PD showed smaller statokinetic curve length and lower center-of-motion velocity compared to healthy subjects. No stabilometric changes were found in ET patients. In contrast to ET, patients with PD were characterized by significant increase in latencies of saccadic eye movements and fraction of multi-step saccades; eye movements lateralization was revealed on stage I of PD. Discussed is significance of the obtained data for clinical practice.

Контактный адрес: Куницына Анна Николаевна – асп. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. Тел.: +7 (495) 681-56-10; факс: +7 (495) 681-15-78; e-mail: kovshovaa@mail.ru

Турбина Л.Г. – проф. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ;

Богданов Р.Р. – доц. кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ;

Евина Е.И. – лаб. кафедры высшей нервной деятельности биол. фак-та МГУ им. М.В. Ломоносова;

Литвинова А.С. – асп. кафедры высшей нервной деятельности биол. фак-та МГУ им. М.В. Ломоносова;

Ратманова П.О. – старш. науч. сотр. кафедры высшей нервной деятельности биол. фак-та МГУ им. М.В. Ломоносова;

Напалков Д.А. – доц. кафедры высшей нервной деятельности биол. фак-та МГУ им. М.В. Ломоносова.

Комплексный подход к терапии редких форм мышечных дистоний

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, С.А. Навоша, В.Ф. Мельник, А.В. Борисенко, Г.В. Забродец, Н.И. Черненко, Г.В. Зобнина

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь;
Кафедра челюстно-лицевой хирургии Белорусского государственного медицинского университета;
Отделение оториноларингологии Республиканского госпиталя Министерства внутренних дел Республики Беларусь (Минск)

Проанализирована клиническая картина болезни у пациентов с редкими формами мышечной дистонии, проживающих в Белоруссии. Обсуждены клинические варианты этих заболеваний и предложены комплексные подходы к их терапии. Согласно многолетнему опыту авторов оптимальная терапия писчего спазма, оромандибулярной дистонии, камптокормии, сегментарных и мультифокальных форм мышечных дистоний должна включать использование медикаментозной терапии, инъекций ботулотоксина типа А, физиотерапевтического лечения.

Ключевые слова: мышечная дистония, писчий спазм, оромандибулярная дистония, камптокормия, ботулотоксин

На сегодняшний день общепринятым стандартом лечения фокальных форм мышечных дистоний (МД) является проведение локальных инъекций ботулотоксина типа А (БТА) [2, 3, 5, 8]. В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (EFNS, 2006) препараты БТА рекомендованы как первая линия лечения при спастической кривошее, блефароспазме, лицевом гемиспазме [4]. Эти заболевания стали курабельными, а регулярные инъекции БТА позволяют не только предотвратить прогрессирование болезни, но и контролировать ее течение при незначительных побочных эффектах.

Клинические проявления МД чрезвычайно вариабельны и многообразны, возможны самые различные сочетания вовлеченных в гиперкинез мышц. При лечении пациентов с сегментарными, мультифокальными и генерализованными формами дистонии возникает ряд проблем. Насильственные движения распространяются на несколько частей тела, что быстро приводит к выраженному нарушению передвижения, затруднению самообслуживания, резкому снижению социальных контактов и профессиональных навыков [9]. Ввиду того, что гиперкинезы захватывают большое количество мышц, введение препарата БТА во все мышцы невозможно [6, 8]. Возникает потребность разработки оптимальных схем введения БТА, поиска новых методов комплексного лечения и реабилитации больных со сложными формами дистонии с целью повышения качества жизни, адаптации их в профессиональной и социальной сферах.

Писчий спазм (ПС), оромандибулярная дистония (ОМД), камптокормия относятся к редким и сложным для курации формам МД. Пациенты с ПС быстро теряют профессиональную пригодность, ОМД вызывает значительное нарушение функции речи, жевания и приводит к социальной дезадаптации, а камптокормия сопровождается выраженными нарушениями ходьбы [7, 11]. Данные формы дистонии плохо поддаются медикаментозному лечению, и вопрос о целесообразности их лечения препаратами БТА остается открытым [10, 12].

Подходы к терапии и реабилитации пациентов с писчим спазмом

Под наблюдением в РНПЦ неврологии и нейрохирургии состоит 31 пациент с ПС. Средний возраст дебюта заболевания составил 24,7±1,2 лет (от 7 до 37 лет). В юношеском возрасте (до 18 лет) заболевание развилось у 6 (19,4%) пациентов, у всех больных в дебюте заболевания возникала фокальная форма МД, в дальнейшем происходило вовлечение других сегментов тела. При развитии ПС в юношеском возрасте заболевание чаще имело прогрессирующее течение по сравнению с группой пациентов с дебютом заболевания в зрелом возрасте (χ^2=5,56, P=0,016).

При начале заболевания в молодом возрасте пациенты часто переучиваются писать другой рукой, трое (6,5%) больных отметили, что смогли научиться писать другой рукой, однако у двоих их них ПС развился и во второй конечности. Наличие ремиссий для ПС не характерно; по данным анамнеза, временный регресс симптомов болезни отметил только один (3,2%) пациент.

Для объективизации степени выраженности дистонических движений в руке использовали международную шкалу Burke-Fahn-Mardsen [7]. В группе наблюдаемых пациентов выраженность дистонии в руке по шкале Burke-Fahn-Mardsen составила 3,4±0,5 баллов, степень нарушения функции письма – 2,7±0,4 балла.

У 18 (58,1%) пациентов наблюдалось сгибание кисти и пальцев при письме, разгибание зафиксировано в значительно меньшем количестве случаев – у 7 (22,5%) больных, у небольшой части пациентов (6 больных, 19,4%) имелся тремор руки при письме и напряжение мышц предплечья, когда нельзя было выделить направление преимущественного дистонического сокращения.

По течению заболевания выделяли: стационарное течение – у 10 (32,3%) пациентов, медленно-прогрессирующее – у 15 (48,3%), прогрессирующее – у 6 (19,4%). При анализе анамнеза установлено, что прогрессирующее и медленно-прогрессирующее течение наблюдалось преимущественно у пациентов, у которых сохранялась интенсивная нагрузка на руку в виде письма и которые не имели возможности изменить условия труда (χ^2=4,37, P=0,02).

При первичном установлении диагноза ПС проводилась беседа с пациентом о необходимости ограничить продолжительность письма в течение дня, объяснялась важность правильности позы при письме (исключение письма в вынужденной позе, на коленях и т.п.), пациент получал рекомендации по рациональному оборудованию рабочего места и по возможности минимизировать письмо. С повсеместным

появлением персональных компьютеров вариант перехода на электронный вариант ведения различных видов документации стал более доступным. В дебюте ПС было эффективно применение ручек с мягким нажимом пера (гелевые, капиллярные, чернильные). Достаточно действенным было применение эргономической авторучки Ринг-Пен.

Анализ результатов лечения в анамнезе, а также назначение курсов различных групп препаратов, подтвердил неэффективность медикаментозной терапии ПС.

При сборе анамнеза и анализе амбулаторных карт пациентов выявлено, что пациент с ПС обращался к врачу в среднем через 1,2 года после появления первых симптомов заболевания. Только у 10 (32,3%) при первичном осмотре невролога был выставлен диагноз ПС, что может быть связано с разнообразием клинических жалоб и проявлений ПС. Особенностью первичных проявлений является появление насильственных движений при написании нескольких страниц, часто свои ощущения пациенты описывают, как «боль», «слабость», «онемение», «дрожание» в руке при письме. Часть больных курировалась с диагнозами цервикобрахиалгии, синдрома запястного канала, эпикондилита, и лишь при нарастании симптомов заболевания в последующем выставлялся корректный диагноз ПС. Для облегчения диагностики первых проявлений писчего спазма нами разработана *«Анкета для раннего выявления пациентов с писчим спазмом»*.

Локальные инъекций БТА применялись при выраженных формах ПС, когда насильственное сокращение мышц руки возникало при написании нескольких слов, а остальные методы терапии и реабилитации были исчерпаны. При проведении инъекций выбирали наиболее заинтересованные мышцы, которые более активно участвовали в гиперкинезе либо вовлекались в процесс первыми. В качестве вспомогательных методов для определения ориентиров при введении БТА использовались сонографический контроль и ЭМГ-диагностика; исследование проводилось как в покое, так и при письме [1].

Лечение ботулотоксином получили 11 пациентов с ПС. До и после инъекции оценивались почерк пациента, скорость письма, преимущественный рисунок гиперкинеза. Наиболее часто инъекции проводились в локтевой и лучевой сгибатели кисти, круглый пронатор, поверхностные сгибатели пальцев, реже – в глубокие сгибатели пальцев, плечелучевую мышцу, супинатор, разгибатели кисти и пальцев. Доза диспорта («Ипсен», Великобритания) на одно введение колебалась от 150 до 300 ЕД.

Эффект от лечения оценивали через 1 мес, положительную динамику в виде увеличения скорости письма, улучшения разборчивости почерка, уменьшения болей и дискомфорта в руке при письме наблюдали у 7 (63,7%) пациентов. При дальнейшем наблюдении через 3 мес хороший стойкий эффект зафиксирован у 4 (36,3%) пациентов с ПС, у 2 из них наблюдалось преимущественное разгибание кисти и пальцев при письме, у 2 – сгибание кисти и пальцев. Эффекта не отмечали у 4 (36,3%) пациентов, причем у 2 из них наблюдалось преобладание дрожания при письме. Серьезных побочных эффектов не отмечали. Только один пациент пожаловался на преходящую неловкость (с 3-й по 5-ю недели) в указательном пальце правой руки при надавливании на левую кнопку мыши для компьютера, но при этом оценил эффект от лечения как отличный, т.к. почерк стал более разборчивым, стало возможным продолжительное письмо.

Вероятно, для достижения лучшего эффекта требуется проведение повторных инъекций БТА со сменой мышц-мишеней для введения препарата, а также увеличение дозы токсина, более тщательных выбор инъецируемых мышц.

Накопленный опыт показывает, что ранняя диагностика и успешная терапия симптомов ПС являются кропотливым занятием, требуют индивидуальной работы с пациентом. Важно своевременное установление диагноза при начальных проявлениях ПС, когда возможна немедикаментозная коррекция симптомов болезни. Применение терапии БТА оправдано при тяжелых формах ПС, когда другие методы терапии и реабилитации исчерпаны.

Подходы к терапии пациентов с оромандибулярной дистонией

Симптомы ОМД разнообразны и индивидуальны у каждого пациента. В 2002 г. Tinther и Jankovic выделили 7 основных типов ОМД:

1. Дистоническое сведение челюстей (jaw-closing dystonia).
2. Дистоническое разведение челюстей (jaw-opening dystonia).
3. Дистоническое смещение нижней челюсти (jaw-deviation dystonia).
4. Периоральная дистония или дистония губ (perioral dystonia).
5. Лингвальная дистония (lingual dystonia).
6. Фарингеальная дистония (pharyngeal dystonia).
7. Комбинированные формы ОМД (combination).

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии под наблюдением состоит 25 пациентов с ОМД, из них у 11 (44,0%) пациентов ОМД наблюдалась как один из симптомов сегментарной МД. Средний возраст больных составил 49,6±8,1 лет, средний возраст дебюта заболевания – 38,5±8,6 лет (наиболее раннее начало – 27 лет, наиболее позднее – 53 года). Соотношение мужчин и женщин – 1:1,08. Дистоническое сведение челюстей наблюдалось у 6 (24,0%) пациентов, дистоническое разведение челюстей – у 7 (28,0%) больных, дистоническое смещение нижней челюсти – у 2 (8,3%), периоральная дистония – у 2 (8,3%), лингвальная дистония – у 2 (8,0%), фарингеальная дистония – у 1 (4,0%), комбинированные формы ОМД – у 5 (20,0%).

Все пациенты были осмотрены челюстно-лицевым хирургом: у 15 (60,0%) были выявлены нарушения прикуса, у 19 (76,0%) была нарушена целостность зубного ряда, у 12 (48,0%) выявлена патология нижнечелюстного сустава. Трое (12,0%) пациентов связали свое заболевание с экстракцией зуба, один (4,0%) – с оперативным лечением по поводу гайморита, один (4,0%) – с травмой в области челюсти. Всем пациентам, имеющим нарушение целостности зубного ряда, было предложено выполнить протезирование; у 7 из 19 наблюдался постепенный регресс симптоматики без других методов воздействия. Нарушение анатомо-физиологических взаимоотношений в челюстно-лицевой области является одним из пусковых механизмов возникновения ОМД.

У 5 (20,0%) пациентов наблюдалась положительная динамика на фоне приема препаратов из группы бензодиазепинов (клоназепам), у 4 (16,0%) имелся стойкий положительный эффект на фоне приема холинолитиков (тригексифенидил, циклодол).

Инъекции БТА применялись у пациентов при недостаточном эффекте от медикаментозной терапии и при наличии стойкого и выраженного характера гиперкинеза. Терапия БТА осуществлялась в зоны, которые обладают наименьшей степенью риска развития побочных эффектов: жевательная мускулатура, срединная группа поверхностных мышц шеи. Из-за высокого риска нежелательных реакций инъекции в мышцы языка, губ, глотки не выполнялись.

Инъекции БТА при ОМД были выполнены 14 пациентам. В сложных случаях введение осуществлялось совместно врачом-неврологом и челюстно-лицевым хирургом. Выбор мышц-мишеней определялся визуально и пальпаторно, для определения ориентиров введения в мышцы полости дна рта инъекции осуществлялись при сонографическом контроле. У 5 пациентов превалировали симптомы дистонического сведения челюстей, из них у одной пациентки наблюдался тризм и бруксизм со смещением челюсти в сторону, из-за которого больная не могла открыть рот, есть твердую пищу, сопутствовал выраженный болевой синдром, потеря массы тела. При дистоническом сведении челюстей инъекции осуществлялись в жевательные и височные мышцы. У одной пациентки с наличием стойкого смещения челюсти в сторону в качестве мышцы-мишени для введения БТА была выбрана медиальная крыловидная мышца, инъекция БТА осуществлялась со стороны полости рта. У 9 человек инъекции выполнены при дистоническом разведении челюстей, введение БТА осуществлялось в переднее брюшко двубрюшной мышцы, челюстно-подъязычную мышцу, подбородочную мышцу, поверхностную мышцу шеи. Средняя доза препарата БТА (диспорт) составила 220±25,0 ЕД, использовалось разведение 500 ЕД на 1,0 мл физиологического раствора.

При дистоническом сведении челюстей через 30 дней после инъекции у всех пациентов наблюдалось улучшение в виде уменьшения выраженности насильственных движений, улучшения речи, жевания. Инъекция со стороны полости рта в медиальную крыловидную мышцу у пациентки с латеральным смещением нижней челюсти сопровождалась хорошим исходом – у пациентки нормализовалась речь, она смогла принимать и пережевывать твердую пищу. Побочных эффектов от введения БТА при дистоническом сведении челюстей не наблюдалось. Эффективность инъекций сохранялась в течение длительного времени, в среднем в течение 5–7 мес. При дистоническом разведении челюстей после инъекции БТА наблюдали улучшение у 5 из 7 пациентов, однако эффект терапии был кратковременным и сохранялся в течение 1–2 мес. В одном случае после инъекции БТА с 7-х по 15-е сутки наблюдалась дисфагия умеренной степени.

Лечение сегментарных, мультифокальных и других форм мышечных дистоний

На первых этапах терапии сегментарных, мультифокальных форм МД назначалось медикаментозное лечение. Наиболее эффективными были производные бензодиазепинов (препаратом выбора является клоназепам). Миорелаксанты центрального действия (баклофен, сирдалуд, мидокалм) использовались для уменьшения тонического компонента, препараты леводопы (наком, мадопар, синемет) – при начале в детском и юношеском возрасте и у лиц с отягощенным семейным анамнезом, более редко применялись холинолитики, бета-адреноблокаторы, атипичные нейролептики.

С целью определения показаний к назначению антидепрессантов использовался больничный опросник тревоги и депрессии (шкала HAD), содержащий 2 шкалы (для выявления невротической тревоги и депрессии) и включающий в себя 14 вопросов, по 7 на каждую из шкал. Сумма 11 баллов и более свидетельствовала о наличии эмоционального дистресса у пациента и являлась показанием для назначения антидепрессантов. Предпочтение отдавалось серотонинергическим антидепрессантам.

У большинства пациентов в комплексной терапии применялись инъекции БТА. Любую из сегментарных или мультифокальных форм МД можно условно разделить на несколько фокальных форм. При определении показаний для инъекций БТА выбирались сегменты, наиболее вовлеченные в гиперкинез и вызывающие нарушение функции и передвижения.

При наличии камптокормии в клинической картине МД инъекции БТА проводились 8 пациентам, при этом использовались большие дозы: 1000–1500 ЕД препарата диспорт. У 7 из 8 больных наблюдалась положительная динамика: уменьшились интенсивность гиперкинеза и степень напряжения мышц, нарос объем движений, нормализовалась походка, уменьшился болевой синдром. Достигнутый эффект был достаточно продолжительным (от 2 до 8 мес). При БТА-терапии сегментарных, мультифокальных и тем более генерализованных форм МД невозможно уменьшить гиперкинез всех вовлеченных в патологический процесс мышц, однако проведенная терапия позволяла уменьшить дозы медикаментозных препаратов.

В комплексной терапии МД широко применялись методы физиотерапевтического воздействия, такие как магнитотерапия, лазеротерапия, диадинамические токи, светолечение биоптроном и др.

В процессе комплексного лечения нами проведена оценка эффективности транскраниальной электротерапии с использование устройства «Радиус-01 Кранио». Применялись следующие методики: электросонтерапия, транскраниальная электроанальгезия, мезодиэнцефальная модуляция. Пролечено 32 пациента с различными формами МД, получены положительные результаты лечения методом транскраниальной электроанальгезии пациентов с наличием выраженного болевого синдрома в клинической картине МД. Зафиксировано уменьшение показателей боли по шкале ВАШ после проведения курса из 8–10 процедур – с 4,8±0,9 до 2,9±0,7 баллов.

Применение электросонтерапии и мезодиэнцефальной модуляции было эффективно при наличии тревожно-депрессивного синдрома: наблюдалось снижение показателя по шкале ТЭД с 9,5±0,8 до 6,3±0,7 баллов.

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии опыт применения БТА насчитывает уже 11 лет. В Республике Беларусь проведено более 1700 инъекций БТА. Перечень показаний для введения БТА постоянно расширяется. При выборе методов лечения редких форм МД важен индивидуальный подход, привлечение смежных специалистов, в т.ч. и для проведения локальных инъекций БТА. Ввиду малой распространенности патологии неоценим постоянный обмен опытом между специалистами по лечению данных форм экстрапирамидной патологии.

Список литературы

1. *Антипова Л.Н., Катрич А.Н., Музлаев Г.Г.* Опыт применения сонографического контроля инъекций ботулотоксина типа А. Фарматека 2007; 17: 83–87.

2. *Орлова О.Р., Яхно Н.Н.* Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. М.: Каталог, 2000.

3. *Тимербаева С.Л.* Ботулинестический токсин типа А (диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии. Фарматека 2007; 17: 40–46.

4. *Albanese A.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. J. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.

5. *Brin M.F., Hallett M., Jankovic J.* Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic. NY: Wilkins, 2002.

6. *Caronni A., Bologna M., Rothwell J.C. et al.* Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. Mov. Disord. 2011; 5: 100–102.

7. *Djebbari R., Montcel S., Sangla S. et al.* Factors predicting improvement in motor disability in writer's cramp treated with botulinum toxin. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1688–1691.

8. *Dressier D.* Botulinum toxin therapy. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2000.

9. *Evatt M.L., Freeman A., Factor S.* Adult-onset dystonia. Handb. Clin. Neurol. 2011; 100: 481–511.

10. *Kevilj R., Mehuli C.K., Dundjer A.* Temporomandibular disorders and bruxism. Minerva Stomatol. 2007; 56: 393–397.

11. *Moller E, Bakke M, Dalager T. et al.* Oromandibular dystonia involving the lateral pterygoid muscles: four cases with different complexity. Mov. Disord. 2007; 4: 785–790.

12. *Tan E.K., Jankovic J.* Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. Neurology 1999; 53: 2102–2107.

Complex approach to the therapy of rare forms of dystonia

S.A. Likhachev, T.N. Charnukha, S.A. Navosha, V.F. Melnic, A.V. Borisenko, G.V. Zabrodzetc, N.I. Charnenka, G.V. Zobnina

National Research Center of Neurology and Neurosurgery;
Belarus State Medical University;
National Hospital of the Ministry of the Internal Affairs (Minsk, Belarus)

Key words: dystonia, writer's cramp, oromandibular dystonia, camptocormia, botulotoxin.

Neurological manifestations of the disease in patients with rare forms of dystonia residing in Belarus are analyzed. Clinical variants of these dystonias and possible methods of their complex treatment are discussed. According to extensive long-term experience of the authors, optimal treatment of writer's cramp, oromandibular dystonia, camptocormia, and segmentary and multifocal forms of dystonia should include different medications, injections of botulotoxin and physiotherapy.

Контактный адрес: Чернуха Татьяна Николаевна – зав. 2 неврологическим отд. РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ. 220114, Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24. Тел.: +7 10375172-267-40-43; e-mail: tatyana_ch@fromru.com

Лихачев С.А. – зав. неврол. отделом РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ;

Навоша С.А. – асс. кафедры челюстно-лицевой хирургии Белорусского государственного медицинского университета;

Мельник В.Ф. – зав. отд. оториноларингологии Республиканского госпиталя МВД РБ;

Борисенко А.В. – вед. науч. сотр. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ;

Забродец Г.В. – науч. сотр. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ;

Черненко Н.И. – зав. отд. лучевой и ультразвуковой диагностики РПНЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ;

Зобнина Г.В. – зав. 2 физиотерапевт. отд. РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ.

Особенности изменений электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом в зависимости от наличия центрального болевого синдрома

Н.А. Крупина, М.В. Чурюканов, М.Л. Кукушкин, В.В. Алексеев, Н.Н. Яхно

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Проведено исследование электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от наличия в клинической картине центрального болевого синдрома (ЦБС). При его наличии выявлено повышение спектральной мощности электрической активности мозга в височных отведениях правого полушария в диапазонах θ- и β1-частот и повышение мощности β2-активности в затылочных, теменных и височных отведениях обоих полушарий. Полученные данные и результаты проведенных ранее исследований при патологических состояниях, связанных с расстройством нервной регуляции, свидетельствуют о том, что увеличение мощности ритмов электроэнцефалографии (ЭЭГ) в высокочастотном диапазоне может быть универсальным показателем, отражающим изменения деятельности ЦНС при наличии патологии, в т.ч. при развитии центрального болевого синдрома.

Ключевые слова: рассеянный склероз, невропатическая боль, центральный болевой синдром, электрическая активность мозга, ЭЭГ.

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Основными проявлениями РС являются расстройства движений, координации, чувствительности, зрения, функций тазовых органов, нейропсихологические нарушения [13]. Существенное влияние на качество жизни больных РС оказывает хронический болевой синдром (БС), который, по разным данным, встречается в 50-85% случаев, среди которых 25-30% составляет центральный болевой синдром [32, 39].

ЦБС определяют как БС, возникающий при повреждении структур центральной нервной системы [32]. Механизмы центральных болей являются сложными и до конца не изученными. В настоящее время нет однозначного мнения относительно генеза ЦБС, в т.ч. при РС [9, 16]. Полагают, что определяющее значение в развитии ЦБС имеет поражение спиноталамокортикальных путей и нарушение проведения ноцицептивной информации, что было показано в ряде работ с использованием клинических и нейрофизиологических методов исследования [12, 32]. Обсуждается предрасполагающая роль психологических и поведенческих факторов в развитии ЦБС [31].

По данным ЭЭГ, у части больных РС наблюдаются изменения электрической активности (ЭА) мозга в виде диффузного замедления фоновой ЭЭГ с мультифокальной полиспайковой активностью, степень которой имеет тенденцию к увеличению по мере нарастания тяжести заболевания [33]. Анализ ЭЭГ в условиях тестирования больных РС с когнитивной нагрузкой, которую авторы использовали в качестве стрессирующего фактора, выявил изменения ЭА мозга в бета-2 и гамма-частотных диапазонах у пациентов с ремиттирующей формой заболевания [40].

Изменения ЭЭГ при невропатической боли связывают с развитием таламокортикальной дизритмии [34, 36]. У пациентов с невропатической болью было выявлено повышение спектральной мощности ЭА мозга преимущественно в тета- и медленном бета-диапазонах частот. Однако в настоящее время нет данных о характере изменения ЭА мозга при ЦБС у больных РС.

Цель настоящей работы заключалась в изучении ЭА мозга у больных РС в зависимости от наличия ЦБС, особенностей клинических и психофизиологических показателей.

Пациенты и методы исследования

Электрическую активность мозга оценивали методом ЭЭГ у пациентов с достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями Макдональда [13].

Всем пациентам проводилось предварительное комплексное обследование, включавшее клиническое неврологическое обследование; клинико-психологическое обследование с применением шкал депрессии Бека [1], тревожности Спилбергера [1], катастрофизации [38]; использованием опросника SCL-90R [21], оценкой стратегий преодоления боли [23], утомляемости [27]. Для верификации диагноза и локализации очагов поражения проводили МРТ-исследование.

Проводилась развернутая оценка болевого синдрома, включавшая такие составляющие, как интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), влияние боли на повседневную активность по шкале от 0 до 5, данные опросника DN 4 [15], качественная характеристика измерения боли по показателям Мак-Гилловского болевого опросника [8, 30].

Среди коморбидных расстройств у отдельных пациентов отмечались эпизодические головные боли напряжения, мигрень, артериальная гипертензия, дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, псориаз.

Обследовано 3 группы больных (n=36): группа I – больные РС с ЦБС (n=12), группа II – больные РС без боли (n=12) и группа III – контрольная (n=12). В группе I возраст варьировал от 23 до 57 лет, средний возраст составил 36,6±3,2 лет; в группу вошли 9 женщин и 3 мужчин. В группе II возраст варьировал от 30 до 55 лет, средний возраст составил 42,9±2,8 лет; в группу вошли 8 женщин и 4 мужчин. В состав контрольной группы III вошли 8 женщин и 4 мужчин, не имевших в анамнезе неврологических нарушений, в возрасте от 22 до 65 лет, средний возраст в группе составил 40,3±4,0 лет. Средний возраст обследованных в группах статистически значимо не различался [$F_{(2,33)}$=0,899; p=0,416]. Группы были сопоставимы по частоте представленности коморбидных расстройств.

В группах больных представленность по полу не отличалась от группы контроля (по χ^2 p>0,05). Средняя продолжительность заболевания в группах I и II статистически значимо не различалась [$F_{(1,22)}$=0,001; p=0,982] и составила соответственно 7,2±1,2 и 7,2±1,8 лет. Группы не различались по уровню депрессивности, тревожности, утомляемости. По данным SCL-90R, развитию ЦБС сопутствовали соматизация и психотицизм. У пациентов группы I отмечался более высокий уровень катастрофизации, из стратегий преодоления боли преобладал отдых (p<0,05).

ЭЭГ-исследование у больных РС проводили в период ремиссии, как правило, после окончания курса кортикостероидной иммуномодулирующей терапии. У пациентов группы I во время записи ЭЭГ не было выраженных болевых ощущений.

Регистрацию и последующий анализ ЭЭГ осуществляли с помощью компьютерной системы анализа и топографического картирования ЭА мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных "BRAINSYS" (версия 2.0 для Windows), Россия. Аппаратный комплекс системы представлен аналого-цифровым преобразователем и усилителем Нейро-КМ21 (Россия). Регистрацию проводили монополярно в полосе пропускания от 0,6 (постоянная времени 0,26 с) до 30 Гц по международной схеме «10–20%» от следующих отведений: переднелобных – Fp1, Fp2, лобных – F3, F4, передневисочных – F7, F8, центральных – C3, C4, центрально-височных – T3, T4, задневисочных – T5, T6, теменных – P3, P4, затылочных – O1, O2. В качестве общего референтного электрода использовали объединенные ушные электроды. Во время записи обследуемый находился в темном помещении в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами.

В процессе "off-line" анализа ЭЭГ каждого обследуемого выделяли участок записи ЭЭГ (до первой функциональной пробы), который подвергали спектральному анализу с автоматической проверкой на наличие артефактов и последующему картированию. Длительность эпохи анализа составляла 4 с. Усреднение данных фоновых ЭЭГ в группах проводили по 15–25 эпохам (в среднем, по 20,2±1,0 эпохам), что по длительности составило 80,8±4,2 с. Число проанализированных эпох и средняя длительность анализируемого участка записи ЭЭГ в группах статистически значимо не различались.

Спектральный анализ плотности мощности ЭА проводили по алгоритму быстрого преобразования Фурье при частоте дискретизации 200 Гц в физиологических диапазонах частот: δ (дельта: 0,5–4,0 Гц), θ (тета: 4,0–8,0 Гц), α (альфа: 8,0–13,0 Гц), β1 (бета1: 13,0–20,0 Гц), β2 (бета2: 20,0–30,0 Гц).

В каждом диапазоне частот определяли следующие показатели: абсолютную плотность мощности ЭА ($М_{абс}$, мкВ^2), относительную плотность мощности ЭА ($М_{отн}$, %), определяемую отношением величины мощности данного диапазона частот к величине мощности всего анализируемого диапазона частот, и частоту пика – максимума спектральной мощности ($Ч_{пика}$, Гц – фактически частоту максимальной амплитуды спектра мощности) в рассматриваемом диапазоне частот.

Во время записи каждой ЭЭГ обследуемым в одном и том же порядке предъявляли следующие функциональные пробы: открывание-закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция возрастающей частоты от 1 до 25 Гц (длительность предъявления каждой частоты составляла 10 с), гипервентиляция в течение 3 мин. Оценивали изменения паттерна ЭЭГ во время и в течение 3 мин после каждой функциональной пробы. Длительность каждой записи ЭЭГ составляла 18–20 мин. В основу визуальной оценки тяжести изменений ЭЭГ была положена классификация нарушений по Жирмунской [4].

Для выполнения условий применения параметрических статистических критериев при оценке выборочных средних в группах, анализ спектральных характеристик мощности проводили после их приведения к нормальному распределению путем вычисления натурального логарифма [20] от $М_{абс}$ – Ln(Power), натурального логарифма от $М_{отн}$ – LnRelP, вычисляемого как Ln(Power(%)/(100–Power(%)), и проверки гипотезы о равенстве генеральных дисперсий сравниваемых выборок по критерию Бартлетта по алгоритмам программы "BRAINSYS". В настоящем исследовании для выбранных показателей ЭА было выявлено равенство генеральных дисперсий выборок по всем указанным выше отведениям, на основании чего для анализа данных был применен однофакторный дисперсионный анализ One Way ANOVA с последующим *post hoc* анализом по критерию Дункана.

С учетом того, что распределение величины показателя частоты пика спектральной плотности мощности ЭА по разным отведениям не всегда соответствовало нормальному, изменение показателя в группах в частотных диапазонах проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа Kruslal-Wallis ANOVA с последующим попарным сравнением средних дисперсионного комплекса с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Частоту встречаемости признака оценивали по критерию χ^2 для таблиц 2×2 для малых выборок. Для выявления корреляционной взаимосвязи между электрофизиологическими и психофизиологическими параметрами и сравнения групп по психофизиологическим показателям применяли непараметрические критерии: коэффициент корреляции рангов Спирмена (R_s) и критерий Манна–Уитни. Статистическую обработку данных выполняли по алгоритмам программы "Statistica 6.0". Принятый уровень статистической значимости составлял 5%.

Результаты исследования

Визуальный анализ ЭЭГ

По полученным данным в группах больных РС, в отличие от контрольной группы, вариантов возрастной нормы ЭЭГ не выявлено. По частоте встречаемости оценок, характеризующих наиболее тяжелые изменения ЭЭГ, группы больных РС с болевым синдромом и без него статистически значимо не различались ($p>0,05$). Однако в группе II у 3 пациентов были выявлены легкие и легкие на грани с умеренными изменения ЭЭГ, тогда как в группе I таких оценок не было.

У пациентов с РС, вне зависимости от наличия ЦБС, в фоновых ЭЭГ примерно с равной частотой отмечали признаки дезорганизации α-активности, что проявлялось, как правило, в смещении фокуса в теменные отделы, сглаживании зональных различий, заостренности и неправильной форме волн, нарушении модуляций, иногда в понижении частоты α-ритма до 8–9 Гц (у четверти больных в обеих группах). У половины больных в каждой из групп с РС наблюдали признаки снижения восходящих активирующих влияний на кору со стороны ретикулярной формации ствола мозга, о чем судили в первую очередь по неполной блокаде α-активности в пробе на открывание глаз. В большинстве случаев в обеих группах регистрировали в разной степени выраженную высокоамплитудную медленноволновую активность в центрально-лобных отделах. Кроме этого, также были выявлены признаки снижения порога судорожной готовности (повышенной возбудимости), что проявлялось наличием островолновой активности α- и β1-диапазонах частот, а также появлением комплексов «острая волна–медленная волна» и вспышек множественных (β1+β2)-волн. У некоторых пациентов в фоновых ЭЭГ была зарегистрирована пароксизмальная активность в виде комплексов высокоамплитудных β1-α-θ- или α-θ-/θ-δ-волн.

У больных обнаружено много ритмической β-активности повышенной амплитуды, в т.ч. у 6 пациентов группы I и у 2 пациентов группы II была значительно представлена быстроволновая β1-активность в центрально- и переднелобных отведениях, хотя различие в частоте встречаемости феномена в группах не достигло уровня статистической значимости ($p=0,083$). Практически у всех пациентов с РС наблюдали снижение устойчивости к функциональным нагрузкам (изменение паттерна фоновых ЭЭГ с появлением так называемых «патологических» знаков во время пробы и длительное его восстановление после пробы). В целом, выявленные изменения ЭЭГ свидетельствовали о дисфункции срединно-стволовых структур мозга у больных РС. У представителей контрольной группы не было отмечено дезорганизации α-активности, усиления β1-активности, не выявлено островолновой и пароксизмальной активности мозга, не обнаружено снижения устойчивости к функциональным нагрузкам.

Спектральный анализ мощности ЭА мозга

По показателю $M_{абс}$ статистически значимые различия между группами выявлены в трех диапазонах частот – θ, β1 и β2.

В θ-диапазоне частот у пациентов группы I обнаружено превышение мощности ЭА над контрольным значением в центрально-височном отведении правого полушария ($F_{(2,33)}=3,570$, $p=0,039$; результаты post hoc анализа представлены на рис. 1). В данной группе выявлена выраженная тенденция к увеличению $M_{абс}$ в передневисочном отведении правого полушария по сравнению с контролем ($F_{(2,33)}=3,267$, $p=0,051$). По показателю $M_{абс}$ группа II ни в одном из отведений не отличалась от групп I и III.

В β1-диапазоне частот различия между группами по $M_{абс}$ были обнаружены во всех височных отведениях правого полушария. В группе I в задневисочном отведении ($F_{(2,33)}=3,286$, $p=0,049$) величина показателя $M_{абс}$ была больше, чем в группах II и III (рис. 1). В центрально-височном отведении ($F_{(2,33)}=3,699$, $p=0,035$) в группе I величина $M_{абс}$ превышала таковую в группе III, при этом наблюдалась тенденция к превышению величины данного показателя над соответствующим значением в группе II (по тесту Дункана $p=0,053$). В передневисочном отведении ($F_{(2,33)}=4,304$, $p=0,022$) в группе I $M_{абс}$ была выше, чем в контроле. Статистически значимых отличий группы II от группы III по данному показателю не было выявлено.

В β2-диапазоне частот различия между группами по величине $M_{абс}$ были обнаружены по большому числу отведений обоих полушарий: по затылочным (слева: $F_{(2,33)}=4,862$, $p=0,014$; справа: $F_{(2,33)}=5,779$, $p=0,007$), теменным (слева: $F_{(2,33)}=8,660$, $p=0,001$; справа: $F_{(2,33)}=5,793$, $p=0,007$), задневисочным (слева: $F_{(2,33)}=7,120$, $p=0,003$; справа: $F_{(2,33)}=4,714$, $p=0,016$), центрально-височным (слева: $F_{(2,33)}=3,464$, $p=0,043$; справа: $F_{(2,33)}=5,588$, $p=0,008$), а также по передневисочному отведению правого полушария ($F_{(2,33)}=4,543$, $p=0,018$). Выраженная тенденция к различиям наблюдалась в передневисочном отведении левого полушария ($F_{(2,33)}=3,283$, $p=0,050$). Во всех случаях статистически значимых межгрупповых различий величина показателя Мабс в группе I была выше, чем в контроле (рис. 1), в большинстве случаев – выше, чем в группе II (за исключением затылочного отведения левого полушария и передневисочного отведения правого полушария, когда превышение не достигало уровня статистической значимости: соответственно $p=0,065$ и $p=0,061$).

По показателю $M_{отн}$ статистически значимые различия между группами выявлены в θ- и α-диапазонах частот.

В θ-диапазоне частот различия обнаружены только в переднелобных отведениях (слева: $F_{(2,33)}=3,445$, $p=0,044$; справа: $F_{(2,33)}=5,519$, $p=0,009$). В обоих случаях величина $M_{отн}$ у пациентов с болевым синдромом была выше контрольного уровня (рис. 2), в правом полушарии – также выше, чем у пациентов в группе без болевого синдрома (в левом полушарии это превышение не достигло уровня статистической значимости: $p=0,064$).

В α-диапазоне частот, напротив, было обнаружено уменьшение величины $M_{отн}$ в группе I по сравнению с группой III в затылочном и теменном отведениях правого полушария (соответственно $F_{(2,33)}=3,865$, $p=0,031$; $F_{(2,33)}=3,399$, $p=0,045$) (рис. 2). Группа II по данному показателю не отличалась от других групп.

Выявленные изменения $Ч_{пика}$ (максимума спектральной мощности) представлены в табл. 1. В δ-диапазоне частот в группе I в центрально-лобных отведениях $Ч_{пика}$ была выше, чем в контрольной группе. В группе II, напротив, $Ч_{пика}$ в задневисочном отведении левого полушария была ниже,

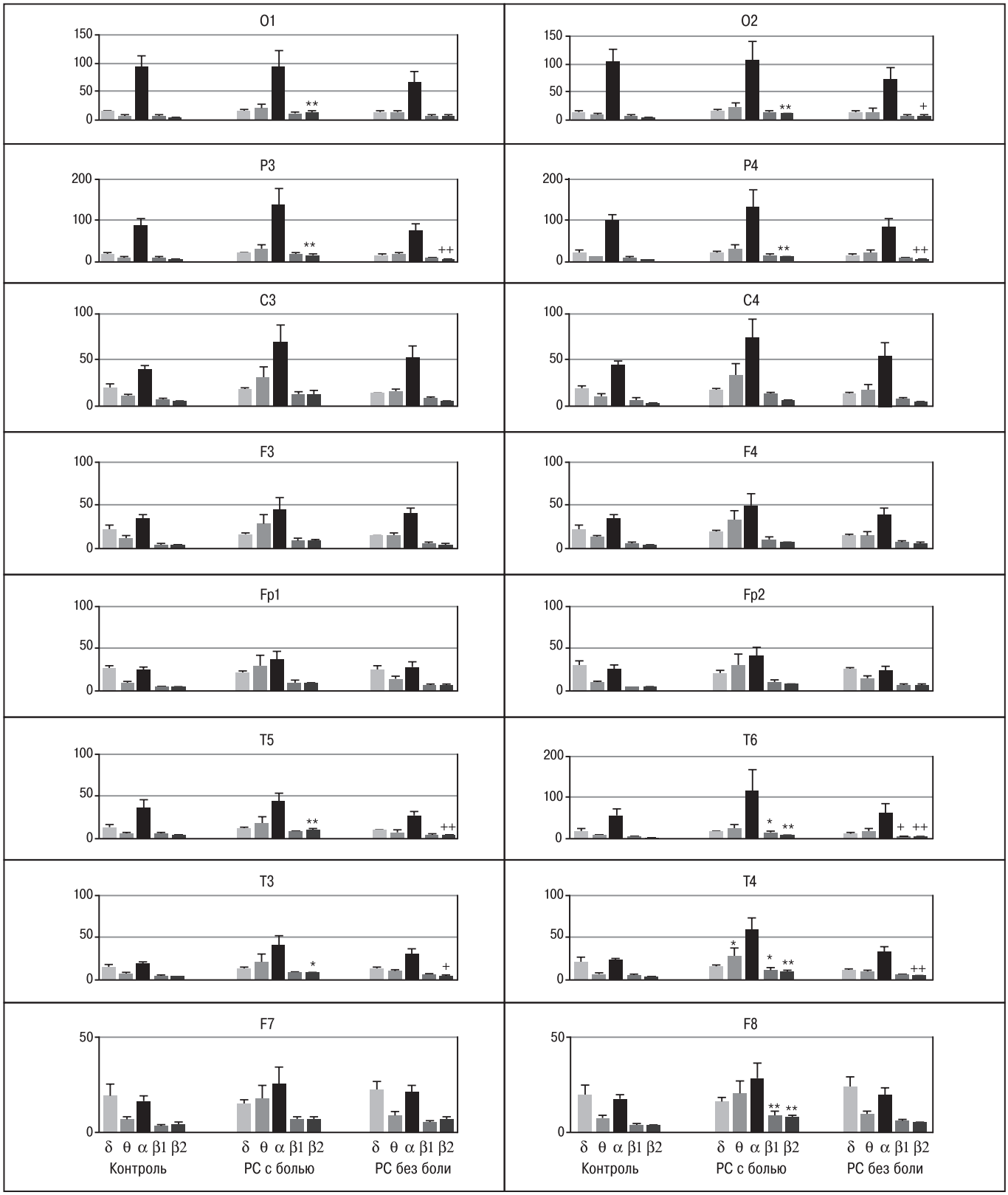


рис. 1: Спектральная плотность мощности электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом с болевым синдромом и без него в сравнении с контролем. По вертикали: плотность мощности электрической активности в физиологических диапазонах частот (мкВ²); по горизонтали: δ-, θ-, α-, β1-, β2- – физиологические диапазоны частот. *p<0,05; **p<0,01 – по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе; +p<0,05; ++p<0,01 – по сравнению с соответствующим значением в группе «РС с болью» (*post hoc* анализ по тесту Дункана).

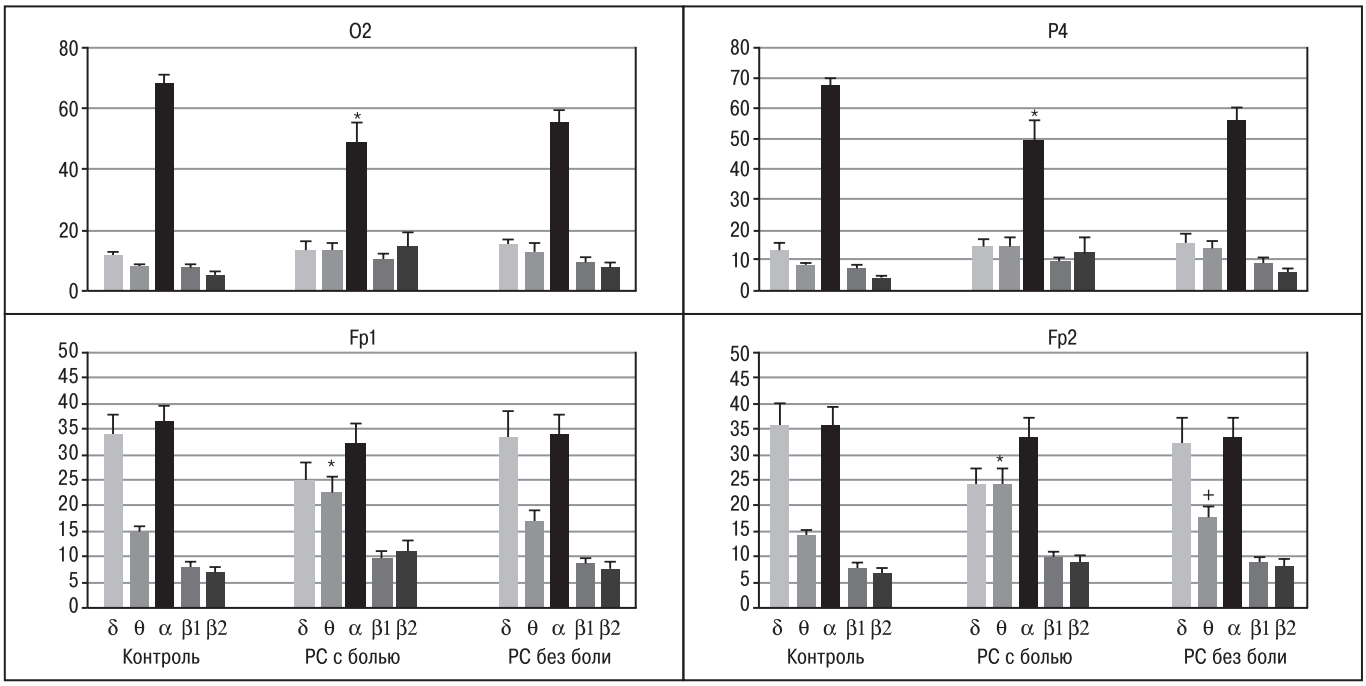


рис. 2: Относительная мощность электрической активности мозга у больных рассеянным склерозом с болевым синдромом и без него в сравнении с контролем.
По вертикали: относительная мощность электрической активности (%); по горизонтали: δ-, θ-, α-, β1-, β2- – физиологические диапазоны частот. *p<0,05 – по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе; +p<0,05 – по сравнению с соответствующим значением в группе «РС с болью» (*post hoc* анализ по тесту Дункана).

чем в контрольной группе. По целому ряду отведений – височных, центрально-лобных, затылочному – в группе II $Ч_{пика}$ была ниже, чем в группе I. В β2-диапазоне частот в группе I $Ч_{пика}$ в левом полушарии (в затылочном, теменном, задне- и передневисочном отведениях) была выше, чем в контрольной группе. Изменения $Ч_{пика}$ в других диапазонах частот не обнаружены.

У больных группы I выявили прямую корреляцию между $М_{абс}$ ЭА в β2-диапазоне частот в затылочных отведениях обоих полушарий и интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (табл. 2). Не обнаружено корреляционной взаимосвязи между изменением ЭА мозга, с одной стороны, и показателями, характеризующими ЦБС по другим шкалам, а также показателями, характеризующими психологические особенности больных РС, с другой стороны.

Обсуждение

В настоящем исследовании применен новый подход к анализу особенностей ЭЭГ у больных РС в зависимости от наличия у них ЦБС. У части больных РС в обеих группах выявлено снижение частоты альфа-ритма в фоновых ЭЭГ, что согласуется с данными других исследователей о замедлении фоновой активности у больных РС [33]. В обеих группах наблюдалась дезорганизация альфа-ритма, что, в контексте данных об определяющей роли таламуса в формировании альфа-активности [3], может свидетельствовать о таламо-кортикальной дисфункции у больных РС. Можно полагать, что указанные изменения фоновых ЭЭГ прямо не связаны с развитием ЦБС. Тем не менее в группе I встречались более легкие оценки тяжести изменений ЭЭГ, которые отсутствовали в группе II.

Признаки снижения порога судорожной готовности (появление эпилептиформной активности в виде острых волн, реже – комплексов «острая волна–медленная волна») были выявлены нами у большинства больных РС вне зависимости от наличия или отсутствия у них болевого синдрома. Однако судорожных приступов как таковых у пациентов не было, как не было установленного диагноза «эпилепсия».

В здоровой популяции людей эпилептиформная активность на ЭЭГ встречается в небольшом проценте случаев (до 5%), и такие ЭЭГ часто относят к пограничным, считая субклинические отклонения ЭЭГ проявлением нейрофизиологических дисфункций, которые в определенных обстоятельствах могут реализоваться в виде психоневрологической патологии [5]. У неврологических больных без эпилептических приступов или с заведомо неэпилептическими приступами эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрируется в 20–40% случаев: например, при нейрометаболическом расстройстве, проявляющемся деградацией ГАМК – в 40% случаев [25]. На выборке из 278 больных РС патологическая активность на ЭЭГ была обнаружена в 39,2% случаев [19]. В настоящем исследовании эпилептиформная активность в обеих группах пациентов с РС (выборка из 24 пациентов) была отмечена более чем в 60% случаев. Относительно высокая доля пациентов с такой активностью может быть связана с влиянием ряда факторов, к числу которых относится небольшой объем выборки, возраст пациентов, длительность заболевания, число и локализация очагов демиелинизации и др.

Интересно, что в случаях остро развивающегося неврологического или психиатрического нарушения у больных РС на ЭЭГ обнаруживают патологические знаки в виде ритмических медленных волн и эпилептиформной активности

таблица 1: Частота пика (максимума спектральной мощности электрической активности) в δ- и β2- диапазонах частот у больных РС.

Отведения	Рез-ты дисперсионного анализа Краскелл-Уоллис ANOVA H (2, N=36); p		Контроль		РС с болью		РС без боли	
	δ	β2	δ	β2	δ	β2	δ	β2
	Частота пика, Гц (M ± m)							
O1	5,72; 0,06	7,72; **0,02**	1,54 ± 0,23	21,38 ± 0,56	2,21 ± 0,22	**24,58 ± 0,71***	1,81 ± 0,27	22,58 ± 0,73
O2	7,81; **0,02**	5,61; 0,06	1,73 ± 0,24	21,77 ± 0,67	2,00 ± 0,21	24,23 ± 0,72	**1,42 ± 0,28**+	22,38 ± 0,81
P3	5,20; 0,07	9,92; **0,01**	1,96 ± 0,32	21,50 ± 0,65	2,31 ± 0,22	**25,17 ± 0,53***	1,52 ± 0,23	**22,58 ±0,73**+
P4	1,63; 0,44	0,02; 0,99	1,85 ± 0,25	21,98 ± 0,71	2,06 ± 0,22	22,69 ± 0,81	1,77 ± 0,26	21,94 ± 0,64
C3	7,35; **0,02**	0,15; 0,92	1,75 ± 0,22	22,17 ± 0,72	**2,33 ± 0,21***	22,94 ± 0,78	**1,56 ± 0,20**+	22,56 ± 0,72
C4	10,77; **0,00**	0,34; 0,84	1,79 ± 0,24	22,13 ± 0,76	**2,35 ± 0,20***	22,50 ± 0,77	**1,33 ± 0,18**++	21,21 ± 0,46
F3	6,88; **0,03**	4,16; 0,12	1,56 ± 0,24	22,23 ± 0,68	**2,31 ± 0,21****	24,33 ± 0,69	1,71 ± 0,29	22,10 ± 0,67
F4	6,83; **0,03**	0,35; 0,83	1,58 ± 0,26	21,85 ± 0,67	**2,25 ± 0,20***	22,90 ± 0,80	**1,52 ± 0,31**+	22,00 ± 0,58
Fp1	5,20; 0,07	3,99; 0,13	1,19 ± 0,16	22,17 ± 0,75	1,58 ± 0,14	24,35 ± 0,69	1,25 ± 0,26	22,44 ± 0,74
Fp2	3,62; 0,16	1,19; 0,55	1,44 ± 0,15	22,71 ± 0,93	1,94 ± 0,26	23,42 ± 0,79	1,27 ± 0,12	21,63 ± 0,58
T5	6,56; **0,03**	7,05; **0,02**	2,10 ± 0,27	22,44 ± 0,71	1,90 ± 0,21	**24,73 ± 0,61***	**1,31 ± 0,16***	22,73 ± 0,70
T6	6,09; **0,04**	0,91; 0,63	1,54 ± 0,25	22,29 ± 0,68	2,13 ± 0,27	**23,21 ± 0,81**	**1,25 ± 0,14**+	22,19 ± 0,68
T3	6,25; 0,04	2,21; 0,33	1,67 ± 0,23	22,38 ± 0,63	1,94 ± 0,20	23,96 ± 0,74	**1,23 ± 0,18**+	22,40 ± 0,75
T4	10,95; **0,00**	0,09; 0,95	1,60 ± 0,26	22,96 ± 0,76	2,15 ± 0,21	23,04 ± 0,76	**1,19 ± 0,10**++	22,35 ± 0,64
F7	3,99; 0,13	6,72; **0,03**	1,33 ± 0,16	22,58 ± 0,94	1,73 ± 0,21	**24,96 ± 0,62***	1,17 ± 0,12	22,67 ± 0,71
F8	0,34; 0,84	3,85; 0,14	1,27 ± 0,17	22,50 ± 0,89	1,25 ± 0,19	24,10 ± 0,67	1,38 ± 0,23	22,60 ± 0,59

Примечание: *p<0,05; **p<0,01 по сравнению с соответствующим значением в группе контроля; +p<0,05; ++p<0,01 по сравнению с соответствующим значением в группе «РС с болью».

(периодические латерализованные эпилептиформные разряды, спайк-волны) [28], что, по нашему мнению, может отражать развитие корково-стволовой дисфункции вследствие органического поражения структур ЦНС у таких пациентов.

Показано, что частота встречаемости эпилептических судорог при РС колеблется от 0,9 до 7,5%, что в 3–4 раза выше, чем в сопоставимой по полу и возрасту популяции здоровых лиц [10, 26]. Установлена взаимосвязь между наличием повреждений мозга, эпилептиформной активностью и эпилепсией у больных РС [18, 24, 35]. По последним данным, появление эпилептических судорог предположительно связывают с кортикальными и субкортикальными повреждениями и сопровождающими их воспалением и отеком [24, 35]. В пользу этих представлений также свидетельствуют данные об увеличении частоты встречаемости сопутствующей эпилепсии по мере увеличения длительности заболевания РС [10, 22, 37].

В настоящей работе только у больных РС с ЦБС было выявлено повышение спектральной мощности ЭА в височных отведениях правого полушария в диапазонах тета- и бета1-частот и повышение мощности бета2-активности в затылочных, теменных и височных отведениях обоих полушарий. Подобные изменения в высокочастотных диапазонах ЭА (бета2- и гамма-) мозга были выявлены в работе Vazquez-Marrufo и соавт. [40] у больных РС в затылочных областях и лобном отведении правого полушария в условиях тестирования больных РС с когнитивной нагрузкой, которую авторы использовали в качестве стрессирующего фактора. С учетом сказанного наличие ЦБС можно рассматривать как стрессогенный фактор, действие которого находит отражение в изменениях ЭЭГ.

таблица 2: Корреляция интенсивности боли и абсолютной величины спектральной мощности электрической активности в β2-диапазоне частот в затылочных отведениях у больных РС.

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена (R_s)	Уровень статистической значимости (p)
Интенсивность боли & O1	0,603	0,037
Интенсивность боли & O2	0,701	0,011

Как показано в ряде исследований, у больных с невропатической болью отмечаются характерные изменения ЭЭГ, проявляющиеся в повышении активности преимущественно в тета- и бета1-диапазонах частот в структурах, вовлеченных в процесс ноцицепции (в инсулярной, передней цингулярной, префронтальной и нижней задней париетальной коре, первичной, вторичной и дополнительной соматосенсорных областях) [36, 39]. Такого рода изменения ЭА (см. выше) мы наблюдали у больных РС с ЦБС.

В настоящем исследовании корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь между изменением спектральной мощности бета2-активности в затылочных областях мозга и интенсивностью боли. Увеличение мощности ЭА в данном частотном диапазоне может быть связано, например, с увеличением уровня тревожности [11], с действием некоторых психотропных препаратов [17] или с физиологическим артефактом вследствие напряжения височных мышц [40]. В настоящей работе группы больных РС не различались по показателям тревожности, в период регистрации ЭЭГ пациенты не принимали психотропные препараты, а изменения ЭА в высокочастотном диапазоне были выявлены унилатерально, что позволяет исключить влияние мышечных факторов. С учетом сказанного изменения ЭА мозга в бета2-диапазоне частот можно рассматривать как дополнительный показатель наличия ЦБС при РС.

Снижение относительной мощности альфа-активности в задних отведениях правого полушария у больных РС с ЦБС может отражать перестройку ЭА мозга, проявившуюся увеличением мощности ЭА правого полушария в диапазонах тета и бета. По данным функциональной МРТ, течение РС может сопровождаться активацией правополушарных структур мозга [14]. Интересно, что частота пика спектральной мощности ЭА в β2-диапазоне возрастала в левом полушарии. Для объяснения этих фактов можно обратиться к данным, согласно которым для левого полушария характерна более тесная связь с десинхронизирующими мезэнцефальными структурами, тогда как для правого – с синхронизирующими диэнцефальными структурами мозга [2]. Предполагается, что в случае возникновения нарушений в ЦНС функциональное состояние глубинных структур мозга диэнцефального и стволового уровней определяет преобладающую роль каждого из полушарий в компенсаторных процессах. В связи со сказанным, изменение частоты пика мощности быстроволновой ЭА в левом полушарии и медленноволновой δ-активности в центрально-лобных отведениях может служить дополнительным показателем нарушения корково-подкорковых отношений и подтверждением вывода о наличии дисфункции срединно-стволовых структур мозга у больных РС, сделанного на основании визуального анализа ЭЭГ.

С учетом того, что увеличение мощности быстроволновой активности ранее наблюдали при других видах патологии, развитие которых связано с расстройством нервной регуляции [6,7], нельзя исключить, что увеличение мощности ритмов ЭЭГ в высокочастотном диапазоне может быть универсальным показателем, отражающим изменения в деятельности ЦНС, в т.ч. при развитии ЦБС.

Список литературы

1. *Белова А.Н., Щепетова О.Н.* Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. М.: Антидор, 2001.

2. *Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Роль регуляторных структур мозга в формировании ЭЭГ человека. Физиология человека 2000; 5: 19–34.

3. *Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая энцефалография. Таганрог: Издат. ТРТУ, 2000.

4. *Жирмунская Е.А.* Клиническая электроэнцефалография. М.: МЭЙБИ, 1991.

5. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Таганрог: Издательство ТРТУ, 1996.

6. *Крупина Н.А, Хадзегова Ф.Р., Майчук Е.Ю. и др.* Анализ электрической активности мозга у больных с синдромом раздраженного кишечника. Боль 2008; 2: 6–12.

7. *Крупина Н.А., Малахова Е.В., Лоранская И.Д. и др.* Анализ электрической активности мозга у больных с дисфункциями желчного пузыря. Боль 2005; 3: 34–41.

8. *Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис Э.Р. и др.* Психологические методы количественной оценки боли. Сов. мед. 1986; 10: 44–48.

9. *Кукушкин М.Л.* Патофизиологические механизмы болевых синдромов, Боль 2003; 1: 5–12.

10. *Пизова Н.В.* Эпилепсия у больных рассеянным склерозом. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008; 4: 84–87.

11. *Свидерская Н.Е., Прудников В.Н., Антонов А.Г.* Особенности ЭЭГ-признаков тревожности у человека. Журн. высш. нервн. деят. 2001; 2: 158–165.

12. *Торопина Г.Г., Шмидт Т.Е.* Боль при рассеянном склерозе. Неврол. журн. 2003; 1: 40–45.

13. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003.

14. *Audoin B., Ibarrola D., Ranjeva J.P. et al.* Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. Hum. Brain Mapp. 2003; 20: 51–58.

15. *Bouhassira D., Attal N.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114: 29–36.

16. *Canavero S., Bonicalci V.* Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Cambridge University Press, 2007.

17. *Coutin-Churchman P., Anez P., Uzcategui M. et al.* Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. Clin. Neurophysiol. 2003; 114: 2294–2306.

18. *Gandelman-Marton R, Rabey J.M., Flechter S.* Peridic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. J. Clin. Neurophysiol. 2003; 20: 117–121.

19. *Ghezzi A, Caputo D.* Electroencephalographic changes in multiple sclerosis. Minerva Med. 1982; 73: 2189–2191.

20. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol.1: Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Gevins A.S., Remond A. (eds.) Amsterdam–NY–Oxford: Elsevier, 1987.

21. *Hardt J., Gerbershagen H.U., Franke P.* The symptom check-list, SCL-90-R: its use and characteristics in chronic pain patients. Eur. J. Pain 2000; 4: 137–148.

22. *Haupts M.R., Daum S., Ahle G. et al.* Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. Mult. Scler. 2004; 10: 475–476.

23. *Jensen M.P., Turner J.A., Romano J.M., Strom S.E.* The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. Pain 1995; 60: 203–216.

24. *Kelley B.J., Rodriguez M.* Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs 2009; 23; 805–815.

25. *Knerr I., Gibson K.M., Jakobs C., Pearl P.L.* Neuropsychiatric morbidity in adolescent and adult succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency patients. CNS Spectr. 2008; 13: 598–605.

26. *Koch M., Uyttenboogaart M., Polman S., De Keyser J.* Seizures in multiple sclerosis Epilepsia 2008; 49: 948–953.

27. *Krupp L.B., La Rocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D.* The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch. Neurol. 1989; 46: 1121–1123.

28. *Maingueneau F., Honnorat J., Isnard J. et al.* Partial non-convulsive status epilepsy in multiple sclerosis. Neurophysiol. Clin. 1999; 29; 463–472.

29. *McDonald I.W., Compston A., Edah G. et al.* Recommended Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnostic of Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 2001; 50: 121–127.

30. *Melzack R.* The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277–299.

31. *Osborne T. L., Jensen M.P., Ehde D.M. et al.* Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. Pain 2007; 127, N (1-2): 52–62.

32. *Österberg A., Boivie J., Thuomas K.A.* Central pain in multiple sclerosis: prevalence and clinical characteristics. Eur. J. Pain 2005; 9: 531–542.

33. *Pakalnis A., Drake M.E., Dadmehr N. et al.* Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1987; 67: 333–336.

34. *Sarnthein J., Jeanmonod D.* High thalamocortical theta coherence in patients with neurogenic pain. NeuroImage 2008; 39: 1910-1917.

35. *Spatt J., Chaix R., Mamoli B.* Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. J. Neurol. 2001; 248: 2–9.

36. *Stern J., Jeanmonod D., Sarnthein J.* Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. Neuroimage 2006; 31: 721–731.

37. *Striano P., Orefice G., Morra V.B. et al.* Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. Neurol. Sci. 2003; 24: 322–328.

38. *Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J.* The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. Psychological Assessment 1995; 7: 524–532.

39. *Svendsen K.B., Jensen T.S., Hansen H.J. et al.* Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. Pain 200; 114: 473–481.

40. *Vazquez-Marrufo M., Gonzalez-Rosa J.J., Vaquero E. et al.* Quantitative electroencephalography reveals different physiological profiles between benign and remitting-relapsing multiple sclerosis patients. BMC Neurology 2008; 8: 44–55.

Changes in the electrical activity of the brain in patients with multiple sclerosis depending on the presence of central pain syndrome

N.A. Krupina, M.V. Churyukanov, M.L. Kukushkin, V.V. Alexeev, N.N. Yakhno

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences;
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Moscow)

Key words: multiple sclerosis, neuropathic pain, central pain syndrome, brain electrical activity, EEG.

The electrical activity of the brain depending on the presence of central pain syndrome in patients with multiple sclerosis was analyzed. In patients with multiple sclerosis and central pain syndrome, the increase of power spectrum of electrical activity in the theta- and beta1- frequency ranges in the temporal lobes of the right hemisphere and the increase of spectral power of β2-band in the occipital, parietal and temporal lobes of both hemispheres were revealed. Data obtained and results of previous studies in patients with pathological conditions associated with nervous dys-regulation suggest that the increase in the high EEG spectrum may be a universal indicator of changes in the CNS activity in different pathologies, including the development of central pain syndrome.

Контактный адрес: Крупина Наталия Александровна – докт. биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8. Тел.: +7 (495) 601-22-42;
e-mail: krupina-na@yandex.ru.

Чурюканов М.В. – ст. науч. сотр. лаб. боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Кукушкин М.Л. – зав. лаб. боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

Алексеев В.В. – проф. каф. нервных болезней лечебного ф-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

Яхно Н.Н. – зав. каф. нервных болезней лечебного ф-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Рецидивирующие невропатии лицевого нерва (клинико-электрофизиологический и молекулярно-генетический анализ)

Н.Г. Савицкая, С.С. Никитин, С.Н. Иллариошкин, С.А. Клюшников, И.А. Иванова-Смоленская, А.В. Остафийчук

Научный центр неврологии РАМН;
НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва);
5-й Центральный военный клинический госпиталь ВВС МО РФ (Красногорск)

В статье представлены результаты клинико-электромиографического анализа 34 пациентов с рецидивирующей невропатией лицевого нерва (рНЛН). Определена частота ее встречаемости среди всех форм лицевых невропатий (10,9%), описаны отличительные клинические и электронейромиографические характеристики (ЭНМГ), возможные факторы риска. Выделена группа пациентов с семейным анамнезом рНЛН, среди которой был высокий процент пациентов со скрытой невральной заинтересованностью. Семейный анамнез, рецидивирование НЛН и характер ЭНМГ-изменений позволили заподозрить у этой группы больных наследственную невропатию с предрасположенностью к параличам от сдавления. Был проведен молекулярно-генетический анализ на наличие характерной делеции гена PMP22, которая не была обнаружена. Выявленные результаты, оставляя открытым вопрос об этиологии и патогенетических механизмах рНЛН, ставят задачу определения генетического дефекта, обусловливающего семейную форму рНЛН.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, рецидивирующие невропатии, наследственная невропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления.

Невропатия лицевого нерва (НЛН) занимает второе место по частоте среди всех заболеваний периферической нервной системы (после неврита седалищного нерва) и первое – среди поражений черепных нервов, что обусловлено определенными анатомическими особенностями хода лицевого нерва [1, 2, 19, 20]. Рецидивирующая НЛН – отсроченное по времени поражение того же или симметричного лицевого нерва. Это заболевание всегда привлекало к себе пристальное внимание клиницистов, во-первых, из-за высокой частоты встречаемости – от 3 до 17% от всех случаев НЛН [14, 20, 21], и во-вторых, вследствие значительного числа больных с остаточным резидуальным и косметическим дефектами.

Причины и механизмы возникновения рецидивов до конца неясны [14, 19, 22]. До недавнего времени большинство авторов рассматривали рецидивирующие невропатии как проявления генерализованного неврального дефицита при различных соматических заболеваниях [7, 9, 20, 23]. В случаях, когда выявить соматическую патологию и соответственно ассоциировать ее с рецидивом невропатии не удавалось, повторные эпизоды расценивались клиницистами как проявление неэффективности проводимой консервативной терапии [8–10]. Другие исследователи искали причину в наследуемых дефектах остеогенеза, аномалиях развития, а также наследуемой узости каналов, где проходят компремируемые нервы [2, 6, 8, 23].

С первых описаний в литературе обращалось внимание на относительно большую долю семейных случаев среди рецидивирующих невропатий [8, 19, 20, 21], и вопрос о возможной роли наследственности в их развитии поднимался уже в 1954 г. [6]. Развитие молекулярной генетики позволило совершенно по-новому взглянуть на вопрос об участии наследственных факторов в развитии рецидивирующих поражений периферических нервов [4, 10, 13]. Сегодня уже известен генетический дефект, ответственный за семейные случаи запястного туннельного синдрома [5, 11]. Ранее был открыт молекулярный дефект наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления (ННПС), ядром клиники которой являются именно рецидивирующие невропатии [16]. Однако молекулярный механизм, обусловливающий рНЛН и, в частности, их семейные формы, до настоящего времени не известен. Возможность параллельного, асимптомного вовлечения нервов конечностей при этой форме ранее не исследовалась, не решен и вопрос о рНЛН как изолированном или генерализованном невральном страдании.

Целью настоящей работы являлось проведение комплексного клинико-электронейромиографического и молекулярно-генетического анализа больных со спорадическими и семейными рецидивирующими невропатиями лицевого нерва, с определением частоты встречаемости данной нозологической формы, ее отличительных клинических и электрофизиологических характеристик, возможных факторов риска и молекулярно-генетического дефекта.

Пациенты и методы исследования

Оценка клинической тяжести пареза лицевой мускулатуры проводилась по классификации Rosler [21]. Нейрофизиологическое исследование выполнялось на электромиографе Viking Select (США). Функциональное состояние лицевого нерва оценивалось по изменению латентности и амплитуды М-ответа с обеих сторон при отведении с *m.orbicularis oculi* и *m.orbicularis oris*. В соответствии с полученными результатами прогноз восстановления функции лицевого нерва определялся по критериям, предложенным Ludin [15]. В качестве показателей нормы использованы собственные результаты исследования здоровых лиц с поправкой на возраст ± 2,5σ. Для выявления скрытой генерализации патологического

неврального процесса дополнительно исследовались двигательные и чувствительные аксоны срединного, локтевого и малоберцового нервов стандартными методами стимуляционной ЭНМГ с оценкой дистальной латенции, амплитуды и скорости распространения возбуждения [15]. Особое внимание обращалось на проведение импульса в анатомических местах, типичных для компрессии.

Материалом для молекулярно-генетического исследования на определение дефекта, характерного для ННПС, служила ДНК больных с семейной рНЛН и их ближайших родственников. Для определения типичной делеции размером 1,5 млн пар нуклеотидов в области 17p11.2-12 использовался анализ аллелей микросателлитных динуклеотидных $(CA)_n$ маркеров [3, 16]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 4.3 for Windows. Процентные соотношения и средние величины сравнивались с помощью критериев χ^2 и Стьюдента соответственно.

Результаты и обсуждение

Нами обследованы клинически и электромиографически 311 больных с НЛН разного генеза в возрасте от 3 до 76 лет. У 34 (10,9%) из них имелся рецидивирующий характер НЛН. Средний возраст пациентов с рНЛН был 24,7±14,4 лет; гендерное соотношение (м:ж) – 1:3; среднее число рецидивов – 2,5±0,7 (от 2 до 5); средняя тяжесть пареза – 2,5±1,7 балла по шкале Rosler. По сравнению с не-рецидивирующей спорадической НЛН пациенты с рНЛН имели более ранний возраст дебюта, меньшую степень тяжести пареза мимической мускулатуры, более легкие ЭНМГ-изменения (табл. 1). В неврологическом статусе у 18 больных с рНЛН были выявлены признаки генерализованной неврологической симптоматики в виде гипорефлексии, участков гипестезии, гипотрофии отдельных групп мышц; у 2 больных были обнаружены признаки pes cavus и у одного – гипотелоризм.

Больные с рНЛН разделились на 2 группы: 1) 20 пациентов (59%) без семейного анамнеза; 2) 14 (41%) пациентов с наличием семейного анамнеза.

У пациентов с рНЛН 1-й группы возможными этиологическими факторами рНЛН были: герпетическое поражение – 7 пациентов, сахарный диабет – 2 пациента, рассеянный склероз – 3 пациента, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – 3 пациента, болезнь Лайма – один пациент. Клинико-электрофизиологические характеристики пациентов в зависимости от выявленной этиологии представлены в табл. 2.

таблица 1: Сравнительная клинико-электронейромиографическая характеристика больных с рецидивирующей и не-рецидивирующей НЛН.

Форма болезни	Возраст, годы**	Степень пареза, баллы*	ДЛ, мс*	% A1**	% A2**
рНЛН (M±σ)	24,7 ± 14,4	2,5 ± 0,9	5,6 ± 0,2	61,4 ± 9,6	66,1 ± 8,7
НЛН без рецидивов (M±σ)	44,9 ± 17,3	2,8 ± 0,9	4,3 ± 0,5	79,3 ± 11,1	77,2 ± 9,5

Примечание: ДЛ – дистальная латентность, % A1 и % A2 – процент падения амплитуды М-ответа с круговой мышцы глаза (A1) и круговой мышцы рта (A2) по сравнению с амплитудой М-ответов на здоровой стороне;
* p<0,05, ** p<0,005 (при сравнении групп между собой).

таблица 2: Клинико-электрофизиологическая характеристика рецидивирующей НЛН в зависимости от этиологии.

Признаки	Идиопатическая форма	Герпес	Рассеянный склероз	ХВДП	Критерий Mann-Whitney
Клиническая тяжесть пареза, баллы (M±σ)	3,24 ± 0,74	3,97 ± 0,95	1,75 ± 0,57	2,26 ± 0,35	p<0,001
Амплитуда, мВ (M±σ) • m.orbicularis oculi • m.orbicularis oris	 1,0 ± 0,23 1,4 ± 0,28	 0,56 ± 0,12 0,75 ± 0,23	 1,6 ± 0,65 1,8 ± 0,54	 1,3 ± 0,21 1,1 ± 0,50	p<0,01
Латентность, мс (M±σ) • m.orbicularis oculi • m.orbicularis oris	 4,4 ± 1,4 4,1 ± 2,3	 4,1 ± 1,2 3,6 ± 1,8	 4,9 ± 1,8 4,6 ± 1,2	 5,0 ± 0,4 5,1 ± 0,3	p<0,05

Статистически значимая разница была получена по клинической степени тяжести пареза и падению амплитуды М-ответа. Наиболее значимое падение амплитуды было у больных рНЛН при герпетическом поражении. Максимальное удлинение латентности наблюдалось у больных рНЛН при ХВДП.

В группе пациентов с рНЛН, вне зависимости от предполагаемой этиологии, была выявлена значимая корреляция между амплитудой М-ответа и числом рецидивов, а также между степенью падения амплитуды и тяжестью пареза. Однако ретроспективный клинико-нейрографический анализ пациентов показал, что общепринятые прогностические ЭНМГ-критерии восстановления лицевого нерва [12, 15] у пациентов с рНЛН оказались неинформативными. Так, соотношение падения амплитуды М-ответа пораженной стороны по сравнению со здоровой стороной не коррелировало с исходом восстановления и соответственно не отражало глубины пареза мышцы. ЭНМГ-исследование периферических нервов конечностей у 4 (20%) чел. выявило распространенную невральную патологию: замедление скорости проведения по срединному (39±4,6 м/с) и малоберцовому нервам (32±3,8 м/с), удлинение дистальной латентности (до 30% от возрастной нормы) и незначительное падение амплитуды М-ответов (до 20% от возрастной нормы). При исследовании мышц денервационной активности выявлено не было. ЭНМГ-показатели были расценены как генерализованная первично демиелинизирующая невропатия, вероятнее всего, связанная с основным заболеванием (у одного пациента имел место сахарный диабет 2 типа, у 3 остальных – ХВДП).

У пациентов 2-й группы (рНЛН с наличием семейного анамнеза) провоцирующих факторов рецидивов, сопутствующих заболеваний выявить не удалось. Как видно на рис. 1, в 6 семьях заболевание обнаруживалось в 3 поколениях, в 2 семьях – в 2 поколениях. У всех больных наследование шло по аутосомно-доминантному типу.

Установлено, что семейные случаи рНЛН протекали несколько легче спорадических – с меньшей тяжестью пареза и частотой осложнений, что, скорее всего, обусловлено меньшим числом рецидивов (табл. 3). Однако при семейных рНЛН отмечался более ранний дебют заболевания и значительное (6:1) преобладание женщин. Характер ЭНМГ-изменений при исследовании функционального состояния лицевого нерва не имел отличительных особен-

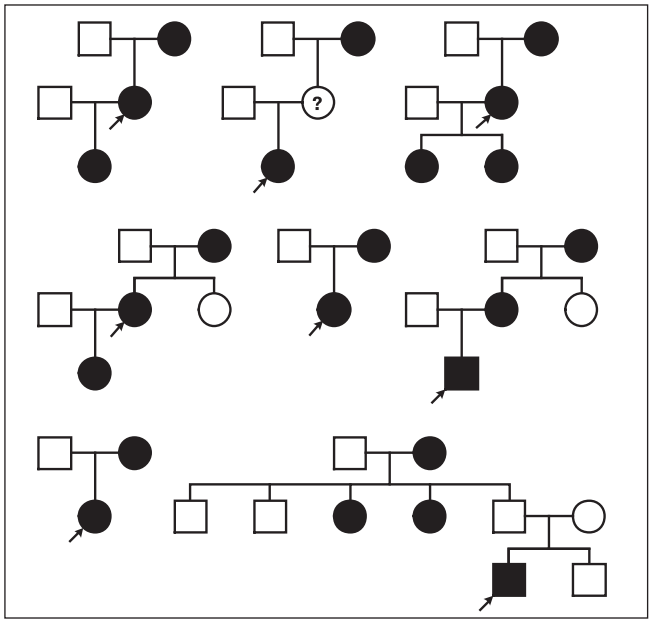


рис. 1: Родословные обследованных больных с семейной невропатией лицевого нерва.

Черные символы – члены семьи, страдающие рНЛН; стрелки – пробанды.

ностей по сравнению с пациентами 1-й группы. Проведение расширенного ЭНМГ-исследования в группе семейной рНЛН выявило у 12 (85%) пациентов генерализованную сенсомоторную невропатию. Она характеризовалась удлинением дистальной латентности М-ответов (до 35% от возрастной нормы), снижением скорости проведения возбуждения (по срединному нерву – до 42±2,3 м/с, по малоберцовому нерву – до 30±4,1 м/с), падением амплитуды сенсорного потенциала (до 80% от возрастной нормы), отсутствием денервационной активности в мышцах при проведении игольчатой миографии. Выявленные ЭНМГ-изменения предполагают демиелинизирующий тип поражения. Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, молодой возраст, рецидивы НЛН, а также ЭНМГ-признаки генерализованной демиелинизирующей невропатии, мы предположили наличие у этой категории больных наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. Следует отметить, что у этих больных не было выявлено блоков проведения, а замедление скоростей распространения возбуждения соответствовало степени удлинения дистальной латентности, что не укладывалось в описанный в литературе ЭНМГ-паттерн при ННПС, при которой имеется диссоциация между степенью удлинения латентности и величиной падения скорости проведения [3, 17, 18].

таблица 3: Клинико-электрофизиологическая характеристика больных с рецидивирующей НЛН с наличием и без семейного анамнеза.

Показатели	Семейные рецидивирующие НЛН, N=14 (8 семей)	Рецидивирующие НЛН без семейного анамнеза, N=20
Пол, М/Ж	2/12 (1:6**)	7/13 (1:2,5*)
Средний возраст, лет ± SD	28,0 ± 7,0**	33,9 ± 19,9**
Степень тяжести паралича (M±σ), баллы	1,67 ± 0,1*	1,57 ± 1,0*
Количество рецидивов (M±σ)	2,1 ± 0,4*	2,5 ± 0,7*
Резидуальный дефект, %	25**	58**
Наличие асимптомно пораженных периферических нервов, %	85**	20**
Средняя амплитуда М-ответа, мВ (M±σ)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,4
Средняя латентность М-ответа, мс (M±σ)	4,7 ± 1,8*	5,4 ± 0,9*

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,005 при сравнении групп между собой.

ДНК-анализ на наличие ННПС у рассматриваемых больных с семейной рНЛН ни в одном случае не выявил самого частого молекулярно-генетического дефекта в виде делеции локуса 17p11.2. Т.е. с вероятностью 70–80% (частота ННПС, обусловленных именно делецией локуса 17p11.2) у этих больных исключалось наличие ННПС.

Несмотря на отрицательный результат ДНК-анализа на ННПС, обнаружение у 85% больных с семейной рНЛН изменений сенсомоторного проведения по более чем одному периферическому нерву (помимо лицевого) предполагает, что заболевание является проявлением генерализованной семейной сенсомоторной полиневропатии. Особенностью полиневропатии является преимущественное и рецидивирующее поражение лицевого нерва при том, что периферические нервы на момент осмотра, независимо от числа рецидивов и времени дебюта НЛН, страдают субклинически. Вовлечение периферических нервов обнаруживается только при углубленном осмотре и подтверждается объективным снижением скорости проведения возбуждения при ЭНМГ-исследовании. Наличие семейного анамнеза заболевания свидетельствует о генетической детерминированности патологии, но пока еще не идентифицированной. Необходима оценка ЭНМГ изменений со стороны периферических нервов в динамике для ответа на вопрос о возможных причинах столь необычного дебюта семейной полиневропатии с преимущественным поражением лицевого нерва рецидивирующего характера. Полученные данные стимулируют поиск генетического дефекта, обусловливающего семейную форму НЛН.

Список литературы

1. *Завалишин И.А., Переседова А.В.* Лицевая невропатия. Росс. стоматол. журн. 2001; 1: 21–25.

2. *Лобзин В.С., Цацкина Н.Д.* Наследственно-семейные формы невропатии лицевого нерва. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988; 11: 7–10.

3. *Савицкая Н.Г., Никитин С.С., Иллариошкин С.С. и др.* Клинико-электрофизиологический анализ семейных случаев наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. Неврол. вестн. 2001; 3–4: 5–9.

4. *Bladdom R.L.* Familial carpal tunnel syndrome in three generations of black family. Am. J. Phys. Med. 1985; 64: 227–234.

5. *Cruz-Martinez A., Arpa J.* Pediatric bilateral carpal tunnel syndrome as first manifestation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). Eur. J. Neurol. 1999; 5: 316–317.

6. *Davies D.M.* Reccurent peripheral nerve palsies in a family. Lancet 1954; 2: 266–268.

7. *Donofrio P.D., Albers J.W.* Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. Muscle Nerve 1990; 13: 889–903.

8. *Doshi J., Irving R.* Recurrent facial nerve palsy: the role of surgery. J. Laryngol. Otol. 2010; 124: 1202–1204.

9. *Dyck P.J., Chance P.F., Lebo R.V. et al.* Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Peripheral neuropathy, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993: 1094–1136.

10. *England J.D.* Entrapment neuropathies. Curr. Opin. Neurol. 1999; 12: 597–602.

11. *Gossett J.G., Chance P.F.* Is there a familial carpal tunnel syndrome? An evaluation and literature review. Muscle Nerve 1998; 21: 1533–1536.

12. *Grosheva M., Wittekindt C., Guntinas-Lichius O.* Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. Laryngoscope 2008; 118: 394–397.

13. *Keller M.P., Chance P.F.* Inherited neuropathies: from gene to disease. Brain Pathol. 1999; 9: 327–341.

14. *Lormeau G., Reignier A., Soubeyrand L. et al.* Reccurent paralysis disclosing Lyme disease. Press Ned. 1994; 23: 1357–1359.

15. *Ludin H.P.* Elecromyography in practice. Stuttgart, 1980.

16. *Lupski J.R., de Oca-Luna R.M., Slaugenhaupt S. et al.* DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 1991; 66: 219–232.

17. *Mouton P., Tardieu S., Gouider R. et al.* Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. Neurology 1999; 52: 1440–1446.

18. *Nelis E., Van Brockhoven C., De Jonghe P. et al.* Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: European collaborative study. Eur. J. Hum. Genet. 1996; 4: 25–33.

19. *Ngow H.A., Wan Khairina W.M., Hamidon B.B.* Recurrent Bell's palsy in a young woman. Singapore Med. J. 2008; 49: 278–280.

20. *Qin D., Ouyang Z., Luo W.* Familial recurrent Bell's palsy. Neurol India 2009; 57: 783–784.

21. *Rosler K.M., Magistris M.R., Glocker F.X. et al.* Electrophysiological characteristics of lesions in facial palsies of different etiologies. A study using electrical and magnetic stimulation techniques. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1995; 97: 355–368.

22. *Stewart J.D.* Focal peripheral neuropathies. New York: Raven, 1993.

23. *Thomas P.K., Ochoa J.* Symptomatology and differential diagnosis of peripheral neuropathy. In: Dyck P.J., Thomas P.K. (eds.) Peripheral neuropathy. Philadelphia: Saunders, 1993: 749–774.

Recurrent facial nerve neuropathies: clinical, electrophysiological and molecular analysis

N.G. Savitskaya, S.S. Nikitin, S.N. Illarioshkin, S.A. Klushnikov, I.A. Ivanova-Smolenskaya, A.V. Ostaphyichuk

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);
Central military hospital № 5, Ministry of Defense of Russian Federation (Krasnogorsk)

Key words: facial neuropathy, recurrent neuropathies, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.

We present results of clinical and electrophysological analysis of 34 patients with recurrent facial neuropathy (rFN). Its frequency (10.9%) among all forms of facial neuropathies was determined, and clinical and EMG characteristics, as well as possible risk factors, were described. A separate group of familial rFN was identified, and these patients exhibited high percentage of subclinical peripheral nerve involvement. Positive family history, presence of relapses and electroneurographic features allowed to suspect hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in these patients. However, molecular analysis of the *PMP22* gene failed to reveal a typical gene deletion. These results leave open the question about etiology and pathophysiologic mechanisms of rFN and warrant further studies of genetic defect underlying a familial form of rFN.

Контактный адрес: Савицкая Наталия Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.:+7 (499) 490-24-19, e-mail: elirom@mail.ru.

Никитин С.С. – гл. науч. сотр. НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

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

Клюшников С.А. – вед. науч. сотр. V неврологического отделения НЦН РАМН;

Иванова-Смоленская И.А. – руководитель V неврологического отделения НЦН РАМН;

Остафийчук А.В. – врач неврологического отделения 5-го Центрального военного клинического госпиталя ВВС МО РФ.

Противопаркинсоническое действие дихолина сукцината на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма

А.К. Сариев, В.М. Рычихин, И.А. Помыткин, Т.А. Воронина

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

Изучено противопаркинсоническое действие дихолина сукцината при интраназальном введении в дозах от 0,2 до 5,0 мг/кг на модели паркинсонизма, индуцированного у мышей линии С57В1/6 однократной внутрибрюшинной инъекцией 25 мг/кг 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП). Выявлено, что дихолина сукцинат обладает достоверным противопаркинсоническим эффектом, который выражается в уменьшении проявлений акинезии по показателям горизонтальной двигательной активности в тесте «открытого поля» (в дозах 0,2, 1,0 и 5 мг/кг) и мышечной ригидности по показателю длины шага животного (в дозах 1 и 5 мг/кг). Вместе с тем дихолина сукцинат не устраняет такие проявления основной симптоматики паркинсонического синдрома, вызванного МФТП, как тремор, пилоэрекция, латеро- и ретропульсия.

Ключевые слова: дихолина сукцинат, противопаркинсоническое действие, акинезия, тест «открытого поля», тремор, пилоэрекция, латеропульсия, ретропульсия.

Болезнь Паркинсона (БП) как системное прогрессирующее заболевание может быть смоделирована у грызунов применением селективных нейротоксинов, вызывающих избирательное повреждение дофаминергических нейронов ЦНС [1]. Одной из наиболее признанных является модель паркинсонизма у мышей с применением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина: при внутрибрюшинном введении этого нейротоксина у животных возникает триада основных симптомов БП: олигокинезия, ригидность, тремор [1, 2, 5]. Использование нейротоксина вызывает у животных схожие с человеческими поведенческие и биохимические проявления паркинсонического синдрома (ПС). С молекулярной точки зрения эффект МФТП обусловлен токсическим действием его метаболита 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП+), вызывающим энергетическую недостаточность и усиление процессов свободнорадикального окисления в нигральных дофамин-продуцирующих нейронах, что и ведет их к гибели [2, 3].

Дихолина сукцинат (ДХС) – средство, улучшающее чувствительность клеток ЦНС к собственному эндогенному инсулину. Действует на уровне активации инсулинового рецептора, усиливая активность рецепторной тирозинкиназы в ответ на неэффективные субоптимальные концентрации инсулина [6, 7]. Важным также является позитивное воздействие производных янтарной кислоты на электронтранспортную цепь митохондрий, нарушение активности которой является одним из ключевых молекулярных звеньев БП [4].

Целью настоящей работы является выявление противопаркинсонического действия ДХС при интраназальном введении в течение 7 дней на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей линии С57В1/6.

Материалы и методы

Исследования были выполнены в опытах на мышах линии С57В1/6 массой тела 25–30 г. Экспериментальные животные были получены из Центрального питомника лабораторных животных «Столбовая» (Московская область). Мыши содержались на постоянном доступе к корму и воде, в помещении при температуре 20–22°С, их содержание осуществлялось в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию виварием» (№ 1045-73 от 06.04.1973 г.).

МФТП (в физиологическом растворе) вводился однократно внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг. Животным контрольной группы вводился физиологический раствор. Оценку основных экстрапирамидных нарушений начинали сразу после введения нейротоксина и продолжали наблюдение в течение 2–3 ч и через 24 ч. Под влиянием МФТП у животных развивались все основные признаки паркинсонического синдрома: тремор и пилоэрекция (взъерошивание шерсти), олигокинезия, мышечная ригидность. Тремор и пилоэрекцию (наличие либо отсутствие) оценивали сразу после введения МФТП. Ригидность оценивали через 10–12 мин после введения нейротоксина, помещая животное в один из отсеков пенала с полом, выстланным бумагой, предварительно окрасив мышам лапки типографской краской: при этом определяли расстояние между следами, оставшимися от передних и задних лапок.

При ПС, вызываемом нейротоксином, наблюдается не только уменьшение количества движений, но и нарушение их качественной структуры. Понятие «олигокинезия» включает уменьшение количества и качества локомоторной активности животных. Животных тестируют в открытом поле, регистрируя в течение 2 мин число горизонталь-

ных движений, вертикальных движений (стойки), груминг. Как правило, олигокинезия наиболее выражена через 90 мин после введения МФТП и сохраняется на протяжении 2–3 ч.

Эффективность ДХС оценивали по его способности ослаблять основные двигательные проявления ПС, вызываемого введением МФТП, а также по его влиянию на наличие и выраженность слюнотечения, пилоэрекции, ретропульсии, нарушений дыхания. ДХС вводили в течение 7 дней (1 раз в день) интраназально в дозах 0,2; 1 и 5 мг/кг (в объеме 10 мкл, по 5 мкл на ноздрю). Животным контрольной группы вводили физиологический раствор интраназально в эквивалентном объеме. В каждой группе было по 8 животных.

Статистический анализ результатов проводили с применением компьютерной программы «Биостат» с использованием параметрического критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Динамическая оценка локомоторных и вегетативных функций животных группы, получавших МФТП, показала, что в среднем через 2 мин после инъекции нейротоксина отчетливо проявлялись все виды экстрапирамидных расстройств, характерных для ПС (табл. 1):

- мелкоамплитудный и среднеамплитудный генерализованный тремор (появлялся вскоре после введения и сохранялся на протяжении 20–40 мин);
- пилоэрекция, ретро- или латеропульсия (появлялась через 2–3,5 мин);
- ригидность (появлялась через 10–12 мин) – нарушение походки, напряжение передних и задних конечностей и появление характерного «горба».

Как видно из табл. 1, субхроническое интраназальное применение ДХС (в дозах 0,2; 1 и 5 мг/кг) полностью не снимало ряда проявлений основной симптоматики ПС, вызванного внутрибрюшинным введением МФТП. Так, у животных всех групп отмечали тремор, пилоэрекцию, латеро- и ретропульсию.

Определение показателей, характеризующих выраженность мышечной ригидности, выявило после введения нейротоксина статистически значимое уменьшение длины

таблица 1: Влияние ДХС (интраназальное 7-дневное введение) на показатели экстрапирамидных и вегетативных расстройств, вызванных применением МФТП у мышей линии C57B1/6.

Группы животных	Латентное время наступления тремора, мин	Пилоэрекция	Латеро- или ретропульсия	Слюнотечение	Гибель
МФТП 25 мг/кг	2,06	8/8	8/8	7/8	3/8 (37,5%)
ДХС 0,2 мг/кг + МФТП	2,02	8/8	8/8	8/8	8/8 (100%)
ДХС 1 мг/кг + МФТП	1,57	8/8	8/8	8/8	7/8 (87,5%)
ДХС 5 мг/кг + МФТП	2,10	8/8	8/8	5/8	5/8 (62,5%)

таблица 2: Влияние ДХС (интраназальное 7-дневное введение) на МФТП-индуцированную ригидность (M±m).

	Интактный контроль, физ. р-р	МФТП 25 мг/кг в/брюшинно	ДХС 0,2 мг/кг+ МФТП	ДХС 1 мг/кг+ МФТП	ДХС 5 мг/кг+ МФТП
Длина шага, см	6,77 ± 0,20	4,07 ± 0,14#	4,45±0,22	4,91±0,19*	4,74±0,20*

Примечание: # – p<0,05 (достоверность различий относительно группы интактных животных, получавших только физраствор); * – p<0,05 (достоверность различий относительно группы животных, получавших только МФТП).

шага мышей – в 1,7 раз по сравнению с интактными животными (табл. 2). ДХС в дозах 1 и 5 мг/кг вызывал достоверное увеличение длины шага животных по сравнению с показателями животных группы сравнения, получавших только МФТП. Эти результаты свидетельствуют о способности ДХС снижать ригидность, вызванную МФТП (рис. 1).

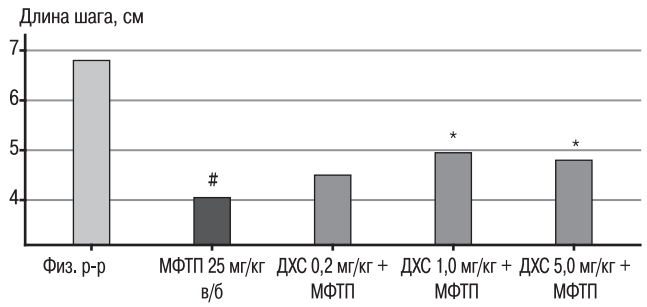


рис. 1: Влияние ДХС на мышечную ригидность, вызванную введением МФТП.

Примечание: # – p<0,05 (достоверность различий относительно группы интактных животных, получавших физраствор); * – p<0,05 (достоверность различий относительно группы животных, получавших только МФТП).

Измерение двигательной активности в тесте «открытого поля» показало, что через 90 мин после введения МФТП в дозе 25 мг/кг отмечалось статистически значимое снижение двигательной активности по сравнению с интактными животными (табл. 3). У животных этой группы отмечались периоды «фризинга» (замирания), стереотипии, неустойчивость походки, бег на задних лапах, ротационные движения.

таблица 3: Влияние ДХС (интраназальное 7-дневное введение) на нарушения поведения мышей в тесте «открытое поле» (M±m).

Группы животных	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Частый груминг (стереотипия)
Интактный контроль, физ. р-р	47,88 ± 3,0	14,25 ± 1,56	0
МФТП 25 мг/кг	25,38 ± 2,59#	2,0 ± 1,09#	3/8
ДХС 0,2 мг/кг+ МФТП	70,4 ± 17,24*	5,7 ± 2,03	3/8
ДХС 1 мг/кг+ МФТП	67,63 ± 27,85*	4,0 ± 1,32	0
ДХС 5 мг/кг+МФТП	88,14 ± 22,42*	10,14 ± 4,01*	0

Примечание: # – p<0,05 (достоверность различий относительно группы интактных животных, получавших только физраствор); * – p<0,05 (достоверность различий относительно группы животных, получавших только МФТП).

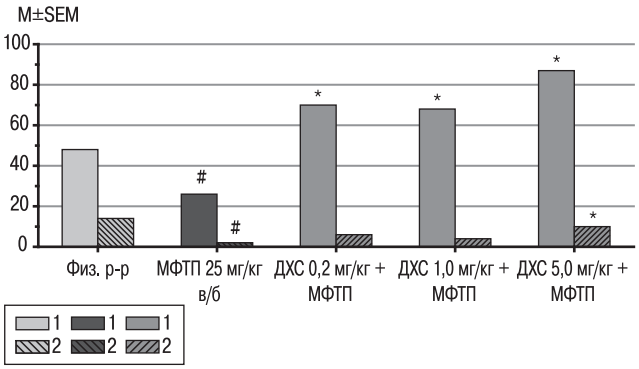


рис. 2: Влияние ДХС на акинезию, вызываемую МФТП, в тесте «открытое поле».

Примечание: # – p<0,05 (достоверность различий относительно группы интактных животных, получавших физраствор); * – p<0,05 (достоверность различий относительно группы животных, получавших только МФТП). 1 – до ДХС, 2 – после ДХС.

ДХС оказывал выраженное влияние на акинезию, вызываемую МФТП в «открытом поле». Под влиянием препарата статистически значимо увеличивается число горизонтальных перемещений, что свидетельствует о способности препарата во всех трех используемых дозах (0,2; 1 и 5 мг/кг) устранять акинезию, вызванную нейротоксином. Этот эффект ДХС имеет дозозависимый характер и увеличивается с повышением дозы препарата (рис. 2).

Несколько меньший эффект ДХС оказывает на показатель вертикальной двигательной активности. По этому показателю достоверный эффект наблюдается лишь при введении ДХС в дозе 5 мг/кг.

Эффект ДХС на акинезию, вызванную МФТП в «открытом поле», имеет свои особенности. Животные после введения ДХС совершали мало актов принюхиваний, выходов в центр поля, а движение мышей проходило по периферии поля, стойки осуществлялись только в углах. Для некоторых животных (20%) после введения ДХС в дозе 1 мг/кг были характерны кругообразные движения, порывистость, резкая реакция на приближение руки. Так, лежащие животные с полной акинезией при взятии их рукой дергались, высоко подпрыгивали и пытались убежать.

Таким образом, ДХС при его интраназальном применении в течение 7 дней характеризовался достоверным противопаркинсоническим эффектом на модели ПС, вызванного у мышей линии C57B1/6 нейротоксином МФТП. Этот эффект препарата выражается в уменьшении проявлений акинезии по показателям горизонтальной двигательной активности в тесте «открытого поля» (в дозах 0,2; 1 и 5 мг/кг) и мышечной ригидности (в дозах 1 и 5 мг/кг) по показателю длины шага животного. Вместе с тем ДХС (в дозах 0,2; 1 и 5 мг/кг) не устраняет такие проявления основной симптоматики ПС, вызванного МФТП, как тремор, пилоэрекция, латеро- и ретропульсия.

Список литературы

1. *Воронина Т.А., Вальдман Е.А., Неробкова Л.Н.* Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ, Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005: 295–307.

2. *Gerlach M., Riederer P.* Animal models of Parkinson's sdisease: An empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. J. Neural Transm. 1996; 103: 987–1041.

3. *German D.C., Nelson E.L., Liang C.L. et al.* The neurotoxin MPTP causes degeneration of specific nucleus A8, A9 and A10 dopaminergic neurons in the mouse. Neurodegeneration 1996; 5: 299–312.

4. *Schapira A.H.V.* Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2008; 15 (Suppl. 1): 5–13.

5. *Schmidt N., Ferger B.* Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease. J. Neural Transm. 2001; 108: 1263–1282.

6. *Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V. et al.* Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. BMC Pharmacol. 2008; 8: 1.

7. *Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A. et al.* Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons. BMC Neurosci. 2007; 8: 84.

Antiparkinsonian effect of dicholine succinate on the model of MPTP-induced parkinsonism

A.K. Sariev, V.M. Rychikhin, I.A. Pomytkin, T.A. Voronina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Biosignal, Ltd;
Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: dicholine succinate, antiparkinsonian effect, akinesia, "open field" test, tremor, piloerection, lateropulsion, retropulsion.

Antiparkinsonian effects of dicholine succinate (intranasal application of 0.2–5.0 mg/kg) was studied in the C57Bl/6 mice model of parkinsonism caused by a single i.p. injection of 25 mg/kg 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Dicholine succinate was found to be characterized by significant antiparkinsonian effects, as indicated by reduction of akinesia in the "open field" test horizontal locomotor activity (0.2, 1.0 and 5.0 mg/kg) and reduction of muscle rigidity assessed through the step length (1.0 and 5.0 mg/kg). However, dicholine succinate did not exhibit any effect on such major MPTP-induced parkinsonian symptoms as tremor, piloerection, latero- and retropulsion.

Контактный адрес: Сариев Абрек Куангалиевич – докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической фармакокинетики Научного центра неврологии РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09.

Рычихин В.М. – науч. сотр. НЦН РАМН;

Помыткин И.А. – директор ООО «Биосигнал»;

Воронина Т.А. – зав. лаб. психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки: новые возможности в нейробиологии и нейротрансплантологии

О.С. Лебедева, М.А. Лагарькова, С.Н. Иллариошкин, Л.Г. Хаспеков, И.А. Гривенников

Институт молекулярной генетики РАН;
Институт общей генетики им. Н.Н. Вавилова РАН;
Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Открытие эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и разработка методов манипулирования с ними относятся к наиболее значимым достижениям науки XX века. Поскольку ЭСК млекопитающих представляют собой, по существу, неисчерпаемый источник недифференцированных клеток с нормальным диплоидным кариотипом, они будут оставаться важнейшим объектом для фундаментальных исследований, в т.ч. в нейробиологии, однако их применение для решения задач практической неврологии сталкивается с рядом сложностей медицинского и этического характера. Результаты последних исследований открывают совершенно новые возможности в области клеточной терапии тяжелых болезней человека. Речь идет о репрограммировании соматических клеток млекопитающих, включая человека, в плюрипотентные стволовые клетки (так называемые индуцированные плюрипотентные стволовые клетки – ИПСК), с дальнейшей их дифференцировкой в клетки различных типов. Показана практическая возможность трансформации ИПСК пациентов в дофаминергические и другие специфические нейроны ЦНС, что дает в руки врачей принципиально новую технологию получения адекватного и генетически идентичного клеточного материала для нейротрансплантации при болезнях Паркинсона, Гентингтона и других тяжелых нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, репрограммирование, нейродегенеративные заболевания

Одним из крупнейших достижений науки XX столетия явилось открытие *стволовых клеток*, их роли и закономерностей функционирования в нормальном онтогенезе и при различных повреждениях тканей организма. В 1999 г. журнал "Science" признал открытие стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и реализации программы «Геном человека». Стволовые клетки – это клетки-предшественники, из которых при необходимости образуются все другие типы клеток, составляющие различные органы и ткани. Общепринятыми критериями «стволовости» при характеристике клеток являются следующие признаки: а) способность к неограниченному делению; б) свойство клетки при делении давать начало разным видам дочерних клеток, одна из которых дифференцируется, а вторая остается стволовой, за счет чего стволовые клетки образуют самоподдерживающуюся популяцию [1, 3, 7].

Стволовые клетки имеют свою иерархию и различный репродуктивный потенциал. С этой точки зрения выделяют несколько видов стволовых клеток:

1) *тотипотентные* – способны дифференцироваться во все типы клеток. Тотипотентные стволовые клетки существуют в развивающемся организме очень короткое время – лишь на стадии нескольких клеточных делений зиготы;
2) *плюрипотентные* – способны дифференцироваться во все типы клеток, кроме экстраэмбриональных тканей. Плюрипотентные стволовые клетки представлены в раннем эмбриогенезе на стадии бластоцисты;
3) *мульти- и олигопотентные* – могут дифференцироваться лишь в клетки определенных тканей (совокупности тканей). Они являются региональными (мезенхимальными, нейральными и т.п.), присутствуют во взрослом организме и являются источником ограниченной регенерации органов и тканей в ответ на повреждение.

Для репаративной медицины основной интерес представляют плюрипотентные стволовые клетки. До последнего времени их практически единственным источником была внутренняя масса бластоцисты, которую получали в лабораторных условиях через несколько дней после процедуры экстракорпорального оплодотворения. ЭСК представляют собой практически неисчерпаемый источник недифференцированных клеток с нормальным диплоидным кариотипом, которые могут быть дифференцированы в самых разных направлениях [1, 4, 58]. Безусловно, ЭСК и далее будут оставаться важнейшим объектом для исследователей, занимающихся изучением путей эмбрионального развития, формирования и функционирования отдельных типов тканей. Однако манипуляции с ЭСК сопровождаются высоким риском их злокачественной трансформации, а также значительными проблемами этического порядка в связи с необходимостью забора клеток от человеческих эмбрионов [4]. Поэтому применение ЭСК в качестве клеточной терапии до сих пор так и не стало предметом широкой клинической практики.

Неврология является той областью клинической медицины, для которой развитие исследований стволовых клеток особенно важно. В силу постмитотической природы дифференцированных нейронов, их высокой ранимости и весьма ограниченного репаративного потенциала основные надежды в восстановлении функций вещества мозга, утраченных в результате разнообразных острых катастроф либо хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы, в последние годы связаны с заместительными клеточными технологиями. В литературе есть ряд сообщений о применении региональных мультипотентных стволовых клеток (получаемых из пуповинной крови, костного мозга, жировой и др. тканей) при инсульте [9, 22, 30], нейродегенеративных заболеваниях и их экспериментальных моделях [1, 6, 31, 33], рассеянном склерозе [10], после нейротравмы [22, 60] и т.д. В целом, однако, такое лечение сопровождалось обычно лишь минимальным и неспецифическим клиническим эффектом либо (чаще всего) давало отрицательный результат. Более того, под сомнение поставлена сама возможность дифференцировки мультипотентных стволовых клеток в нейроны [35]. Попытки нейротрансплантации с использованием некоторых новых источников клеток (например, ретинальных пигментированных эпителиальных клеток, прогениторных клеток обонятельного эпителия и др.) также пока безуспешны [2, 19]. По существу, именно отсутствие доступного источника стволовых клеток с высоким потенциалом адресной дифференцировки в тот или иной тип специализированных нейронов стало главным тормозом на пути развития методов нейротрансплантации.

Настоящий прорыв в данной области произошел в 2006 г. Японским исследователям K. Takahashi и S. Yamanaka из Киотского университета [55] удалось осуществить репрограммирование взрослых и эмбриональных фибробластов мыши в плюрипотентные стволовые клетки путем введения в них с помощью ретровирусных векторов четырех транскрипционных факторов Oct3/4, Sox2, c-Myc и Klf4. Иными словами, клетки кожи превращались в плюрипотентные стволовые клетки в результате активации в них четырех генов, наиболее активных на этапе эмбрионального развития. Полученные в результате такой обработки ИПСК обладали сходной с ЭСК морфологией, ростовыми свойствами и экспрессией специфических клеточных маркеров. Спустя короткое время, исследователи из той же лаборатории под руководством профессора S. Yamanaka (он был номинирован на Нобелевскую премию в области физиологии и медицины) сообщили об успешной де-дифференцировке фибробластов взрослого человека и получении ИПСК с помощью идентичных пептидных факторов [39, 54]. Таким образом, была принципиально показана возможность **перепрограммировать соматические клетки**, меняя их специализацию и «стирая» клеточную память, связанную с индивидуальным развитием.

Далее будут рассмотрены способы получения ИПСК и перспективы их использования в неврологии для исследования и лечения ряда нейродегенеративных заболеваний.

Основные гены, участвующие в репрограммировании

В пионерской работе Takahashi и Yamanaka был проанализирован транскриптом ЭСК мыши и выявлены 24 гена, отвечающие за поддержание их плюрипотентного состояния [55]. После анализа этих генов было показано, что сочетание транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc при их лентивирусной трансфекции (т.е. при введении их генов в клетку в составе вирусных векторов) приводит к возвращению дифференцированной соматической клетке ее плюрипотентного состояния. Позднее для индукции плюрипотентности был применен другой набор транскрипционных факторов: Oct4, Sox2, Nanog и LIN28 [18].

Транскрипционный фактор Oct4 необходим для самообновления плюрипотентных клеток, причем любое изменение в его экспрессии приводит к потере «стволовости» [67]. Так, эмбрионы мыши, у которых отсутствует ген, кодирующий Oct4, не формируют клетки внутренней клеточной массы бластоцисты, все клетки в этом случае превращаются в трофоэктодерму [45]. Oct4 может образовывать гетеродимеры с транскрипционным фактором Sox2 – пептидом, также активно участвующим в поддержании плюрипотентного состояния [12, 48]. Экспрессия обоих этих транскрипционных факторов регулируется протоонкогеном Klf4. Следует добавить, что Oct4 осуществляет регуляцию экспрессии собственного гена в составе комплекса транскрипционных факторов Sox2/Oct4/Nanog. Последний их них, Nanog, получивший свое название по имени страны вечной юности Тир Нан Ог из кельтской мифологии, функционирует в виде гомодимера и экспрессируется в недифференцированных клетках [23, 50]. В дальнейшем было показано, что с комплексом Sox2/Oct4/Nanog может взаимодействовать четвертый транскрипционный фактор c-Myc [16, 38].

Экспрессия важнейшего гена поддержания плюрипотентности Oct4 регулируется и на посттранскрипционном уровне белком LIN28, который связывается с кодирующей последовательностью мРНК Oct4 и увеличивает уровень ее белкового продукта в клетке [47]. В ЭСК мыши репрессия LIN28 приводит к ослаблению клеточного деления, а повышенная экспрессия этого белка, напротив, усиливает пролиферацию клеток [61]. Транскрипционные факторы Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc, Nanog и LIN28 формируют сеть взаимодействий, необходимых для поддержания самообновления и плюрипотентности ИПСК. Именно эти факторы при введении их в диффенцированные соматические клетки позволяют вернуть им недиффенцированное плюрипотентное состояние.

Способы получения ИПСК

Существует достаточно большое количество методов индукции плюрипотентности. Исторически первыми были вирусные системы индукции: ретровирусная [55] и лентивирусная трансфекция [65]. Но клетки, несущие в своем геноме вирусные вставки, не могут применяться для клеточной терапии из-за опасности активации трансгенов в организме пациента, что может привести к развитию злокачественных новообразований. В связи с этим стали разрабатываться безвирусные методы индукции плюрипотентности: транспозон piggyBac, несущий «сшитые» через 2A пептиды транскрипционные факторы [28], плазмидные ДНК [41], рекомбинантные транскрипционные факторы (Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4) [70], эписомы [64]. Новейшей разработкой в данной области является индукция плюрипотентности с помощью трансфекции соматических клеток матричной РНК (мРНК), кодирующей указанные выше факторы репрограммирования [57]. Данная методика является безопасной, т.к. мРНК полностью разрушается в клетке, а ее синтез *in vitro* не связан с использованием материалов животного происхождения.

таблица 1: Эффективность репрограммирования клеток с помощью различных методов.

Способ репрограммирования	Эффективность репрограммирования (%)	Источник
Лентивирусная трансфекция	0,02–0,2	[Yu et al., 2007] [Brambrink et al., 2008]
Ретровирусная трансфекция	0,1	[Takahashi et al., 2007]
Система транспозон-транспозаза	0,1 (4 фактора*) 1,0 (6 факторов**)	[Yu et al., 2009]
Плазмидные ДНК	0,0001–0,003	[Okita K. et al., 2008]
Рекомбинантные белки	0,006	[Zhou H. et al., 2009]
мРНК	1,0	[Warren L. et al., 2010]

Примечание: * – Oct4, Sox2, Nanog, LIN28; ** – Oct4, Sox2, Nanog, LIN28, Klf4, c-Myc.

Как видно из табл. 1, процесс репрограммирования в принципе является достаточно низкоэффективным (~1%). Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы [26], метилазы гистонов (BIX) [52] и деацетилазы гистонов (VPA) [26] повышают эффективность репрограммирования в несколько раз, т.к. репрограммирование связанно с эпигенетическими перестройками в соматических клетках. Известно также, что эффективность репрограммирования эмбриональных фибробластов мыши можно повысить с помощью малой молекулы Bayk8644, которая является антагонистом кальциевых каналов L-типа [51]. Некоторые малые молекулы способны заменять факторы репрограммирования. Так, при репрограммировании фибробластов мыши соединение кенполон замещает Klf4 и обеспечивает индукцию Nanog с получением полноценных ИПСК в присутствии лишь трех транскрипционных факторов (Oct4, Sox2, c-Myc) [36]. Комбинация двух малых молекул BIX и Bayk8644 позволяет осуществлять репрограммирование эмбриональных фибробластов мыши с помощью только двух транскрипционных факторов Oct4 и Klf4 [51]. Фибробласты человека можно вернуть в эмбриональное состояние с помощью транскрипционных факторов Oct4 и Sox2 в присутствии соединения VPA [27].

таблица 2: Типы клеток человека, из которых были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

Тип клеток	Репрограммирующие транскрипционные факторы	Ссылка
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Nakagawa et al., 2008]
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Takahashi et al., 2007]
Фибробласты	Oct4, Sox2	[Huangfu et al., 2008]
Кератиноциты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Aasen et al., 2008]
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Taura et al., 2009]
Фибробласты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4+2A пептиды	[Kaji et al., 2009]
Кератиноциты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Dimos et al., 2008]
Фибробласты	Oct4, Sox2, Nanog, LIN28	[Ebert et al., 2009]
Клетки крови	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Loh et al., 2009]
Эндотелиоциты	Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4	[Lagarkova et al., 2010]

В настоящее время ИПСК получены уже из различных дифференцированных соматических клеток человеческого организма (табл. 2).

Сходства и различия ИПСК и ЭСК

Недифференцированное состояние плюрипотентных клеток характеризуется различными признаками. Плюрипотентные стволовые клетки отличаются высокой активностью щелочной фосфатазы [54], экспрессией протеогликанов TRA-1-60 и TRA-1-81 [34] и гликолипида SSEA-4, в меньшей степени – гликолипида SSEA-3 [44]. ИПСК и ЭСК схожи как по набору внутриклеточных маркеров недифференцированного состояния – транскрипционных факторов плюрипотентности [11, 37, 65], так и метилированию генома [20].

Кроме белковых маркеров существуют функциональные тесты на плюрипотентность. Единственным возможным для человеческих плюрипотентных клеток тестом на плюрипотентность *in vivo* является образование тератом при введении их иммунодефицитным мышам. В этих тератомах обнаруживаются такие ткани, как: кишечный эпителий (эндодерма); хрящ, кость и гладкие мышцы (мезодерма); нейральный эпителий (эктодерма) [11, 54]. ИПСК и ЭСК, полученные из дифференцированных клеток мыши, могут включаться не только в соматические ткани химерного животного, но и образовывать клетки половой линии [37, 70].

ИПСК и ЭСК практически идентичны по морфологическим и функциональным характеристикам, однако потенциальные области применения этих типов плюрипотентных клеток значительно различаются. ЭСК имеют ряд недостатков, ограничивающих их применение в медицине и лабораторной практике (табл. 3). С точки зрения клеточной терапии, один из основных недостатков ЭСК – возможное развитие иммунного ответа на трансплантат. Поскольку существует ограниченное количество линий ЭСК, не для всех реципиентов можно подобрать подходящий по антигенам лейкоцитов человека (HLAs) трансплантат. Выходом из этого положения могут служить генетически измененные ЭСК человека с генами HLA реципиента, но такой подход сложный и трудоемкий, причем неизвестно, сколько клонов необходимо будет получить. Другой альтернативой является получение новой пациентспецифичной линии ЭСК путем переноса ядра соматической клетки в энуклеированный ооцит. Эта методика позволит избежать развития иммунного ответа у реципиента, но она сопряжена с получением человеческого эмбриона и последующим его разрушением для выделения ЭСК. Она

таблица 3: Сравнение свойств индуцированных плюрипотентных и эмбриональных стволовых клеток.

Характеристики	Эмбриональные стволовые клетки	Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
Плюрипотентность	+	+
Источник	эмбрион (бластоциста)	взрослый организм
Этические проблемы	+	–
Возможность получения «больных» клеток	–	+
Пациентоспецифичность	–	+

объединяет в себе клонирование человека и разрушение человеческого эмбриона – два этически и политически наиболее спорных вопроса, обсуждаемых более 10 лет политиками, биоэтиками, правозащитниками и журналистами [4, 42].

Интересной областью применения плюрипотентных клеток является изучение механизмов развития различных генетически обусловленных болезней и скрининг лекарственных препаратов на культурах клеток, несущих соответствующую данной болезни мутацию. Как получить такие «больные» клетки? Самый простой выход – выделить первичные культуры клеток из пациентов, страдающих изучаемым заболеванием. Но не все клетки человеческого организма способны длительное время находиться в культуре, а некоторые типы клеток (например, нейроны) практически невозможно получать от живых доноров. Плюрипотентные же клетки способны дифференцироваться в любые типы клеток взрослого организма. При использовании ЭСК из невостребованных при процедуре экстракорпорального оплодотворения бластоцист исследователь может узнать, несет ли данный эмбрион какую-либо мутацию, но это связано с трудоемкой процедурой анализа единичного бластомера. При получении ЭСК методом переноса ядра соматической клетки в энуклеированный ооцит вопрос о наличии мутации решен, но мы возвращаемся к другому камню преткновения — клонированию человека. Таким образом, получение ИПСК с известной мутацией от взрослого донора является в настоящее время предпочтительным (табл. 3). Такие клетки позволяют изучать механизмы развития болезни и тестировать лекарственные препараты. Более того, в сочетании с исправлением мутантных генов пациент-специфичные ИПСК могут служить потенциально неиссякаемым ресурсом для клеточной терапии генетических заболеваний человека. В настоящее время разработаны методы направленной дифференцировки ИПСК во многие типы клеток взрослого организма.

Направленная дифференцировка ИПСК

ЭСК и ИПСК имеют практически одинаковый дифференцировочный потенциал, и к ним применяют сходные методики дифференцировки. Благодаря своей плюрипотентности данные типы клеток могут дифференцироваться в производные всех трех зародышевых листков, свойственные взрослому организму. Для клеточной терапии зачастую необходимы культуры клеток, обогащенные каким-то одним (или несколькими) типом клеток.

Zhang и соавт. [68] разработан протокол высоэффективной дифференцировки ИПСК и ЭСК в инсулин-продуцирующие панкреатические клетки. На первом этапе плюрипотентные клетки были дифференцированы в клетки энтодермы, экспрессирующие Sox17 и Foxa2, затем под воздействием ретиноевой кислоты и факторов Noggin и FGF7 были получены панкреатические клетки. После обработки таких клеток эндотелиальным фактором роста удалось получить культуру клеток, на 25% состоящую из инсулин-продуцирующих клеток, ко-экспрессирующих инсулин, С-пептид, PDX1 и NKX6-1, являющиеся маркерами зрелых β-клеток островков Лангерганса [68].

ЭСК были успешно дифференцированы в кардиомиоциты [43]. После последовательной обработки ЭСК человека активином А и фактором BMP4 была получена культура, содержащая 10–50% сокращающихся клеток. По результатам количественного ПЦР-анализа полученные клетки экспрессируют такие маркеры кардиомиоцитов, как тяжелые цепи β-миозина, сердечная изоформа тропонина Т и кардиоспецифичный транскрипционный фактор Nkx2.5.

Существуют также протоколы направленной дифференцировки ИПСК в производные эктодермы. Так, в 2011 г. Ohta и соавт. удалось получить из ИПСК обогащенную меланоцитами культуру клеток [40]. С точки зрения клеточной терапии особый интерес представляют подходы к направленной дифференцировке ИПСК человека по нейрональному пути. ИПСК дифференцируются в нейрональные предшественники, экспрессирующие Sox1 и Pax6, с эффективностью 15–79% в зависимости от конкретной линии клеток. Важно отметить, что эффективность нейрональной дифференцировки не зависит от набора факторов для репрограммирования и наличия или отсутствия вирусных интеграций в геном данных клеток. Показано, например, что если такие нейрональные предшественники культивировать дальше в определенных условиях в течение 6–8 недель, образуются βIII-тубулин-позитивные мотонейроны, способные генерировать потенциал действия; при совместном культивировании с клетками миоцитарного ряда такие мотонейроны образуют с ними синапсы и способны проводить сигнал, вызывающий сокращение миотубулярных структур [24].

Для лечения различных заболеваний бывает необходимо получить культуру дифференцированных клеток, обогащенную конкретным типом нейронов. Так, опубликован протокол получения мотонейронов из ЭСК, который был протестирован также и на ИПСК [25]. Такая дифференцировка занимает около двух месяцев и дает выход около 50% функциональных мотонейронов. Протокол детально описывает условия дифференцировки ЭСК, что позволяет изучать сам процесс дифференцировки и использовать полученные клетки для трансплантации пациентам с повреждениями спинного мозга.

ИПСК при наследственных нейродегенеративных заболеваниях

В настоящее время в мире десятки миллионов людей страдают от таких неизлечимых заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и др. Медикаментозное лечение при данных формах нейродегенеративной патологии либо неэффективно, либо позволяет лишь компенсировать отдельные симптомы болезни, не влияя на течение процесса. Качественно новым шагом здесь может стать клеточная терапия, но проблема получения пригодного для трансплантации клеточного материала по-прежнему остается очень острой. Как и в случае пересадки органов, клеточный трансплантат может не прижиться, вызвать иммунный ответ в организме реципиента и, как следствие, не произвести нужный терапевтический эффект. Представляется, что ИПСК могут служить практически идеальным источником материала для клеточной трансплантации (рис. 1).

Особенно интересным является то, что при работе с ИПСК возможно исправление генетических дефектов на уровне плюрипотентных клеток с помощью гомологичной рекомбинации (т.е. встраивания в клеточный клон нормальной копии гена посредством специальных методов генной инженерии) [66]. Кроме вопроса о замещаю-

рис. 1: Получение и перспективы использования ИПСК.

щей клеточной терапии, существует проблема наличия адекватных моделей нейродегенеративных заболеваний для изучения патогенеза болезни и скрининга лекарственных препаратов. Работа с материалом пациентов ограничена только постмортальными образцами мозга. Осуществлять скрининг и тестирование новых лекарственных препаратов на животных проблематично как из-за различий метаболизма ксенобиотиков в организмах человека и мыши, так и из-за отсутствия адекватных моделей заболеваний головного мозга человека. Выходом из данной ситуации стали культуры ИПСК, дифференцированные в соответствующий специализированный тип нейронов. Остановимся на некоторых примерах использования ИПСК в нейробиологии и неврологии.

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание человека, приводящее к прогрессирующим когнитивным расстройствам и деменции. На клеточном уровне заболевание проявляется накоплением в нейронах агрегатов β-амилоида и нейрофибриллярных клубков, а также формированием амилоидных бляшек в паренхиме мозга, причем β-амилоид производится в клетке из белка-предшественника с участием ферментов β- и γ-секретаз [5, 8]. В настоящее время поиск веществ, модулирующих активность β- и γ-секретаз, является одним из наиболее перспективных подходов к разработке новых методов лечения болезни Альцгеймера. В 2011 г. была получена модель для скрининга подобных соединений на основе ИПСК человека [63]. ИПСК были дифференцированы в нейроны переднего мозга, в которых экспрессировались белки с активностью β- и γ-секретаз и две формы β-амилоида (Аβ40 и Аβ42), что позволило считать данные клетки удачной моделью для изучения действия ингибиторов секретез. Исследовали ингибитор β-секретазы IV, ингибитор γ-секретазы XXI/вещество Е и нестероидный противовоспалительный препарат сулиндак сульфид, для которого показана способность напрямую ингибировать γ-секретазу. Ингибитор β-секретазы IV и сулиндак сульфид снижали уровень экспрессии Аβ40 и Аβ42, причем сулиндак сульфид преимущественно ингибировал продукцию Аβ42. Ингибитор γ-секретазы XXI в низких концентрациях (10^{-11}–10^{-8} М) повышал продукцию Аβ40 и Аβ42, однако в более высоких дозах (10^{-7}–10^{-6} М) – ингибировал ее [63].

Болезнь Паркинсона, которая может носить спорадический либо наследственный характер, характеризуется гибелью дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга, что приводит к манифестации основных двигательных симптомов заболевания [5]. ИПСК, полученные от пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона, способны дифференцироваться в дофаминергические нейроны [13, 53, 59]. При пересадке таких клеток крысам с экспериментальным паркинсонизмом наблюдалось уменьшение амфетамин-индуцированного ротационного поведения [59]. При иммуногистохимическом анализе вещества мозга животных было обнаружено, что трансплантированные в стриатум нейроны дают аксональные проекции в другие отделы мозга, причем образования телец Леви в трансплантате не наблюдалось [21]. Можно предположить, что производные ИПСК от пациентов со спорадической формой болезни не способны проявлять патологический фенотип в культуре, т.к. не имеют для этого генетических предпосылок.

Иначе обстоит ситуация в случае ИПСК, полученных от пациентов с наследственными формами болезни Паркинсона. Именно такие ИПСК, по-видимому, могут служить удобной моделью для изучения заболевания и скрининга лекарственных средств. Одним из генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона, является ген митохондриальной киназы PINK1 – данный белок локализуется на внешней мембране митохондрий и участвует в защите клетки от окислительного стресса посредством его взаимодействия с паркином [8]. Как показано в недавней работе Seibler и соавт. [49], мутация PINK1 не влияет на репрограммирование клеток пациента и на дифференцировку полученных ИПСК в дофаминергические нейроны. В зрелых нейронах, несущих мутацию, в условиях стресса нарушается мобилизация паркина к поврежденным митохондриям, тогда как в нейронах, полученных из генетически нормальных ИПСК, подобных нарушений не наблюдалось. В мутантных нейронах патологические процессы подавлялись при повышенной экспрессии нормального белка PINK1 [49].

Еще одним значимым для изучения моногенным нейродегенеративным заболеванием ЦНС является болезнь Гентингтона, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание вызывается экспансией (свыше 35–37 копий) числа тринуклеотидных повторов CAG, кодирующих аминокислоту глутамин в составе белка гентингтина [5]. Функция гентингтина на данный момент остается неизвестной, не до конца ясны также механизмы патологического воздействия мутантного белка именно на ГАМК-ергические шиповидные нейроны стриатума. К настоящему времени созданы две клеточные модели болезни Гентингтона на основе ИПСК-технологии. В первой модели ИПСК были получены из фибробластов кожи трансгенной обезьяны, экспрессирующей гентингтин с 72 копиями CAG-повторов [15]. При этом было показано, что мутация не влияет на репрограммирование и нейрональную дифференцировку клеток. Агрегаты мутантного гентингтина в плюрипотентных клетках не наблюдались и появлялись лишь в ходе дифференцировки на уровне нейрональных предшественников (нестин-позитивных клеток). По данным Вестерн-блотинга, количество агрегатов увеличивалось при дальнейшей дифференцировке. При иммуноцитохимическом окрашивании нейронов были выявлены агрегаты мутантного гентингтина в ядрах клеток и отростках, что является одним из характерных цитологических признаков болезни Гентингтона [15]. Еще одна модель на основе человеческих клеток была создана в 2010 г. [69]. На ней показано,

что ИПСК с мутантным гентингтином (72 копии CAG-повторов) успешно дифференцируются в ГАМК-ергические нейроны с выходом 10% (среди общей популяции нейронов). Дифференцированные мутантные клетки отличались от нормальных нейронов каспазной активностью, а также паттернами фосфорилирования киназ ERK1 и ERK2 в ответ на добавление фактора роста [69].

В литературе есть также сообщения об исследовании закономерностей патологического процесса и успешном опыте тестирования биологически активных соединений на ИПСК-моделях некоторых других наследственных нейродегенеративных заболеваний – спинальной амиотрофии [18], семейной дизавтономии Райли–Дея [32], SOD1-ассоциированной форме бокового амиотрофического склероза [17]. Такие работы ведутся в настоящее время во многих ведущих лабораториях мира – речь идет о создании банков ИПСК и нейрональных культур от больных с охарактеризованными моногенными заболеваниями ЦНС. В нашей стране исследования ИПСК при наследственных нейродегенеративных заболеваниях проводятся с 2010 г. в совместной работе Института молекулярной генетики РАН, Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН и Научного центра неврологии РАМН: созданы культуры ИПСК от пациентов с болезнью Гентингтона (рис. 2), а также (впервые в мире) – с PARK2 и PARK8 формами болезни Паркинсона. Предполагается дифференцировка этих ИПСК соответственно в холинергические шиповидные нейроны стриатума и дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, с дальнейшим изучением молекулярного фенотипа получаемых клеток, исследованием возможностей нейропротекторных соединений и перспектив экспериментальной клеточной терапии.

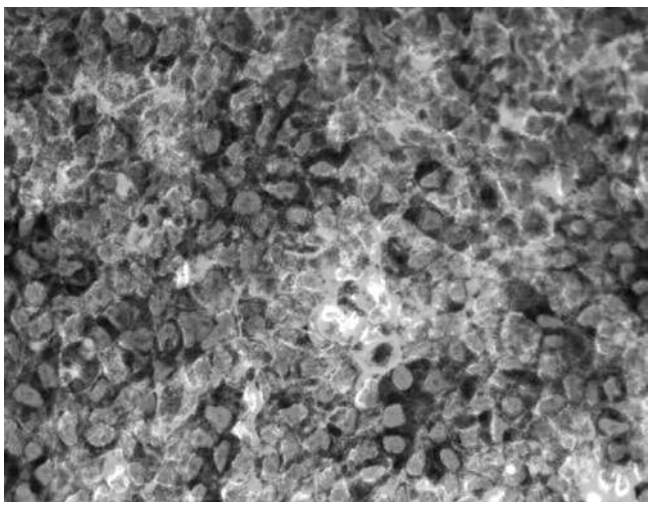


рис. 2: Иммунофлуоресцентный анализ клона ИПСК, полученного из фибробластов кожи больного хореей Гентингтона.

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке (зеленый цвет – антитела к маркеру плюрипотентных клеток SSEA-4, красный – антитела к транскрипционному фактору Oct4. Ядра окрашены DAPI (синий цвет)).

Технологии репрограммирования соматических клеток развиваются на наших глазах невиданными темпами. В 2010 г. была опубликована первая работа, в которой фибробласты с помощью индуцированной экспрессии определенного набора факторов транскрипции были в один этап конвертированы в нейрональные клетки – даже минуя стадию плюрипотентности [56]. Еще более поразительный по клеточной специфичности результат был представлен в этом году двумя независимыми группами исследователей, которым удалось осуществить прямую конверсию фибробластов непосредственно в дофаминергические нейроны со всеми их характерными гистохимическими и функциональными свойствами [14, 46]. Интересно, что этими авторами при получении дофамин-продуцирующих нейронов были использованы различные по составу «генные коктейли». Данный факт демонстрирует, что разные молекулярные детерминанты «судьбы» клеток могут вести к одному и тому же результату через воздействие на разные транкрипционные каскады. Значительным преимуществом такой прямой конверсии соматических клеток в специализированные нейроны, позволяющей избежать стадии плюрипотентности, является элиминация риска злокачественной трансформации клеток в процессе манипуляций с ними.

Таким образом, не вызывает сомнений, что перед нейробиологией открывается ясная перспектива получения неограниченного числа специализированных нервных клеток, репрограммированных из соматических клеток человека. Это знаменует прорыв не только в исследовании нейрональных патологических процессов, идентификации новых молекулярных мишеней и лекарственных препаратов направленного действия, но и в развитии нейротрансплантологии – в связи с возможностью имплантации пациенту генетически идентичных нейронов, полученных из его собственных фибробластов и других типов зрелых клеток. Одним из наиболее перспективных заболеваний для применения такой технологии является болезнь Паркинсона, поскольку методы получения дофаминергических нейронов уже достаточно хорошо разработаны и воспроизведены многими исследовательскими группами [29, 62].

На сегодняшний день в данной области пока остается ряд нерешенных проблем. Так, например, пока не для всех типов нейронов разработаны высокоэффективные протоколы дифференцировки, а способность к нейрональной дифференцировке варьирует у линий ИПСК, полученных разными способами от пациентов разного возраста и в разных лабораториях. Тем не менее, можно надеяться, что после дополнительных интенсивных исследований задача стандартизации работы с ИПСК будет решена, и они найдут еще более широкое применение в фундаментальной и клинической неврологии.

Данная работа выполнялась при поддержке Министерства образования и науки РФ (Госконтракты №№ 16.512.11.2103 и 16.512.11.2105) и Российского фонда фундаментальных исследований (№ 11-04-01337).

Список литературы

1. Биология стволовых клеток и клеточные технологии (под ред. М.А. Пальцева). В 2-х т. М.: Медицина, 2009.

2. *Викторов И.В., Савченко Е.А., Ухова О.В. и др.* Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия. Клет. технол. в биологии и медицине 2006; 4: 185–193.

3. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.* Современные взгляды на проблему стволовых клеток и возможности их использования в медицине. Клет. технол. в биологии и медицине 2005; 4: 184–189.

4. *Гривенников И.А.* Эмбриональные стволовые клетки и проблема направленной дифференцировки. Успехи биол. химии 2008; 48: 181–188.

5. *Иллариошкин С.Н.* Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.

6. *Куликов А.В., Степанова М.С., Стволинский С.Л. и др.* Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека для компенсации неврологического дефицита у крыс, вызванного введением 3-нитропропионовой кислоты. Клет. технол. в биологии и медицине 2008; 2: 83–89.

7. *Малайцев В.В., Богданова И.М., Сухих Г.Т.* Современные представления о биологии стволовой клетки. Арх. патол. 2002; 4: 7–11.

8. Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты (под ред. М.В. Угрюмова). М.: Наука, 2010.

9. *Соколова И.Б., Федотова О.Р., Зинькова Н.Н. и др.* Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на когнитивные функции крыс после ишемического инсульта. Клет. технол. в биологии и медицине 2006; 4: 202–205.

10. *Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др.* Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии. Неврол. журн. 2008; 2: 11–18.

11. *Brambrink T., Foreman R., Welstead G.G. et al.* Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells. Cell Stem Cell 2008; 2: 151–159.

12. *Brandenberger R., Khrebtukova I., Thies R.S. et al.* MPSS profiling of human embryonic stem cells. BMC Dev. Biol. 2005; 4: 10–26.

13. *Cai J., Yang M., Poremsky E. et al.* Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. Stem Cells Dev. 2010; 19: 1017–1023.

14. *Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretskova E. et al.* Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. Nature 2011; 476: 224–227.

15. *Chan A.W., Cheng P.H., Neumann A., Yang J.J.* Reprogramming huntington monkey skin cells into pluripotent stem cells. Cell Reprogram. 2010; 12: 509–517.

16. *Chickarmane V., Troein C., Nuber U.A. et al.* Transcriptional dynamics of the embryonic stem cell switch. PLOS 2006; 9: 1080–1092.

17. *Dimos J.T., Rodolfa K.T., Niakan K.K. et al.* Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science 2008; 321: 1218–1221.

18. *Ebert A.D., Yu J., Rose F.F. et al.* Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. Nature 2009; 457: 277–280.

19. *Gross R.E., Watts R.L., Hauser R.A. et al.* Intrastriatal transplantation of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2011; 10: 509–519.

20. *Hanna J., Markoulaki S., Schorderet P. et al.* Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. Cell 2008; 133: 250–264.

21. *Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al.* Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010; 107: 15921–15926.

22. *Harris D.T.* Non-haematological uses of cord blood stem cells. Br. J. Haematol. 2009; 147: 177–184.

23. *Hatano S.Y., Tada M., Kimura H. et al.* Pluripotential competence of cells associated with Nanog activity. Mech Dev. 2005; 122: 67–79.

24. *Hu B.-Y., Weick J.P., Yu J. et al.* Neural differentiation of hiPSC follows developmental principles but with variable potency. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010; 107: 4335–4340.

25. *Hu B.-Y., Zhang S.-C.* Differentiation of spinal motor neurons from pluripotent human stem cells. Nat. Protoc. 2009; 4: 1295–1304.

26. *Huangfu D., Maehr R., Guo W. et al.* Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. Nat. Biotechnol. 2008a; 26: 795–797.

27. *Huangfu D., Osafune K., Maehr R. et al.* Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2. Nat. Biotechnol. 20086; 26: 1269–1275.

28. *Kaji K., Norrby K., Paca A. et al.* Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. Nature 2009; 458: 771–775.

29. *Knight A.L., Daigle J.G.* Reprogramming Parkinson's disease research. Dis Model Mech. 2010; 3: 509–510.

30. *Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S. et al.* Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. Neurology 2000; 55: 565–569.

31. *Langston J.W.* The promise of stem cells in Parkinson's disease. J. Clin. Invest. 2005; 115: 23–25.

32. *Lee G., Papapetrou E.P., Kim H. et al.* Modeling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient specific iPSCs. Nature 2009; 461: 402–406.

33. *Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A.* Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders – how to make it work. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S42–S50.

34. *Lowry W.E., Richter L., Yachechko R. et al.* Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105: 2883–2888.

35. *Lu P., Blesch A., Tuszynski M.H.* Induction of bone marrow stromal cells to neurons: differentiation, transdifferentiation, or artifact? J. Neurosci. Res. 2004; 77: 174–191.

36. *Lyssiotis C.A., Foreman R.K., Steark J. et al.* Reprogramming of murine fibroblasts to induced pluripotent stem cells with chemical complementation of Klf4. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106: 8912–8917.

37. *Maherali N., Sridharan R., Xie W. et al.* Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. Cell Stem Cell. 2007; 1: 55–70.

38. *Medeiros R.B., Papenfuss K.J., Hoium B. et al.* Novel sequential ChiP and simplified ChiP protocols for promoter co-occupancy and target gene identification in human embryonic stem cells. BMC Biotechnology 2009; 9: 59.

39. *Nakagawa M., Koyanagi M., Tanabe K. et al.* Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat. Biotechnol. 2008; 26: 101–106.

40. *Ohta S., Imaizumi Y., Okada Y. et al.* Generation if human melanocytes from induced pluripotent stem cells. PLOS ONE 2011; 6: 1–10.

41. *Okita K., Nakagawa M., Hyenjong H. et al.* Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. Science 2008; 322: 949–953.

42. *O'Mathuna D.P.* What to call human cloning: The technical terminology increasingly used in the cloning debate sidesteps the ethical questions raised. EMBO reports 2002; 3: 502–505.

43. *Paige S.L., Osugi T., Afanasiev O.K. et al.* Endogenous Mnt/-catenin signaling is required for cardiac differentiation in human embryonic stem cells. PLOS ONE 2010; 5: 1–8.

44. *Park I.-H., Arora N., Huo H. et al.* Disease-specific induced pluripotent stem (iPS) cells. Cell 2008; 134: 877–886.

45. *Pesce M., Schöler H.R.* Oct-4: gatekeeper in the beginnings of mammalian development. Stem Cells 2001; 19: 271–278.

46. *Pfisterer U., Kirkeby A., Torper O. et al.* Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011; 108: 10343–10348.

47. *Qiu C., Ma Y., Wang J. et al.* Lin28-mediated post-transcriptional regulation of Oct4 expression in human embryonic stem cells. Nucl. Acids Res. 2010; 38: 1240–1248.

48. *Remenyi A., Lins K., Nissen L.J. et al.* Crystal structure of a POU/HMG/DNA ternary complex suggests differential assembly of Oct4 and Sox2 on two enhancars. Genes Dev. 2003; 17: 2048–2059.

49. *Seibler P., Graziotto J., Jeong H. et al.* Mitochondrial parkin recruitment in neurons derived from mutant PINK1 iPS cells. J. Neurosci. 2011; 31: 5970–5976.

50. *Sharov A.A., Masui S., Sharova L.V. et al.* Identification of Pou5f1, Sox2 and Nanog downstream target genes with statistical confidence by applying a novel algorithm to time course microarray and genome-wide chromatin immunoprecipitation data. BMC Genomics. 2008; 9: 269.

51. *Shi Y., Desponts C., Do J.T. et al.* Induction of pluripotent stem cellsfrom mouse embryonic fibroblasts by Oct4 and Klf4 with small-molecule compounds. Cell Stem Cell. 2008б; 3: 568–574.

52. *Shi Y., Do J.T., Desponts C. et al.* A combined chemical and genetic approach for the generation of induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell. 2008a; 2: 525–528.

53. *Swistowski A., Peng J., Liu Q. et al.* Efficient generation of functional dopaminergic neurons from human induced pluripotent stem cells under defined conditions. Stem Cells 2010; 28: 1893–1904.

54. *Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131: 861–872.

55. *Takahashi K., Yamanaka S.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006; 126: 663–676.

56. *Vierbuchen T., Ostermeier A., Pang Z.P. et al.* Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. Nature 2010; 463: 1035–1041.

57. *Warren L., Manos P. D., Ahfeldt T. et al.* Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. Cell Stem Cell. 2010; 7: 1–13.

58. *Weissman I.L.* Stem cells: units of development, units of regeneration, and units of evolution. Cell 2000; 100: 157–168.

59. *Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al.* Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105: 5856–5861.

60. *Whittemore S.R.* Neuronal replacement strategies for spinal cord injury. J. Neurotrauma 1999; 16: 667–673.

61. *Xu B., Zhang K., Huang Y.* Lin28 modulates cell growth and associates with a subset of cell cycle regulator mRNAs in mouse embryonic stem cells. RNA 2009; 15: 357–361.

62. *Xu L., Tan Y.Y., Ding J.Q., Chen S.D.* The iPS technique provides hope for Parkinson's disease treatment. Stem Cell Rev. 2010; 6: 398–404.

63. *Yahanta N., Asai M., Kitaoka S. et al.* Anti-A drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. PLOS ONE 2011; 6: 1–11.

64. *Yu J., Hu K., Smyga-Otto K. et al.* Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequence. Science 2009; 324: 797–801.

65. *Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K. et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007; 318; 1917.

66. *Yusa K., Rashid S.T., Strick-Marchand H. et al.* Targeted gene correction of 1-antitrypsin deficiency in induced pluripotent stem cells. Nature 2011; 478: 391–394.

67. *Zaehres H., Lensch M.W., Daheron L. et al.* High-efficiency RNA interference in human embryonic stem cells. Stem Cells 2005; 23: 299–305.

68. *Zhang D., Jiang W., Lu M. et al.* Highly efficient differentiation of human ES and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. Cell Res. 2009; 19: 429–438.

69. *Zhang N., An M.C., Montoro D., Ellerby L.M.* Characterisation of human Huntington's disease cell model from induced pluripotent stem cells. PLOS Curr. 2010; 2: RRN1193.

70. *Zhou H., Wu S., Joo J.Y. et al.* Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. Cell Stem Cell. 2009; 4: 381–384.

Induced pluripotent stem cells: new possibilities in neurobiology and neurotransplantaion

O.S. Lebedeva, M.A. Lagarkova, S.N. Illarioshkin, L.G. Khaspekov, I.A. Grivennikov

Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences;
Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences;
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, reprogramming, neurodegenerative disorders

The discovery of embryonic stem cells (ES) and methods of ES handling belong to most significant achievements of science in the 20th century. As mammalian ES represent an essentially unlimited source of non-differentiated cells with normal diploid caryotype, they will remain to be an important object in basic research, including neurobiology, although their use for the purposes of practical neurology meets a number of medical and ethical difficulties. Results of last studies open completely new possibilities in the field of cell therapy of severe human disorders. We are talking about reprogramming of somatic cells in mammalians, including humans, into pluripotent stem cells (so-called induced pluripotent stem cells, iPS), with their further differentiation to cells of different types. The practical capability of patients' iPS to be transformed into dopaminergic and other specific neurons of the CNS is shown, that gives to doctors a fundamentally new technology of getting adequate and genetically identical cell material for neurotransplantation in Parkinson's disease, Huntington's disease and other severe neurodegenerative disorders.

Контактный адрес: Лебедева Ольга Сергеевна – асп. лаб. молекулярной генетики соматических клеток Института молекулярной генетики РАН. 123182, Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2. Тел.: +7 (499) 196-02-11; e-mail: lebedevaolgasergeevna@gmail.com.

Лагарькова М.А. – зав. лаб. генетических основ клеточных технологий Института общей генетики имени Н.Н. Вавилова РАН;

Иллариошкин С.Н. – зам. дир. по научной работе, рук. отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН;

Хаспеков Л.Г. – зав. лаб. экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН;

Гривенников И.А. – зав. лаб. молекулярной генетики соматических клеток Института молекулярной генетики РАН.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона

С.Н. Пчелина

Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

В качестве основного звена патогенеза болезни Паркинсона (БП) рассматривается формирование нейротоксических агрегатов небольшого пресинаптического белка альфа-синуклеина. Сегодня не существует диагностических тестов БП, основанных на биохимических исследованиях доступных биологических жидкостей (кровь, цереброспинальная жидкость). Поиск биомаркеров, позволяющих проводить диагностику и мониторинг заболевания, остается крайне актуальным. В ряде исследований предложено использование уровня периферического альфа-синуклеина в качестве прогностического маркера БП, однако до настоящего момента этот вопрос остается открытым. Работы по сопоставлению уровня мономерного альфа-синуклеина лимфоцитов периферической крови, плазмы и цереброспинальной жидкости у пациентов с БП и в контроле носят противоречивый характер. Разработка методов выявления и количественной оценки олигомерных форм альфа-синуклеина в сочетании с развитием методов нейровизуализации может рассматриваться как наиболее перспективное направление.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, биомаркеры, альфа-синуклеин.

Болезнь Паркинсона – распространенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Нарастающая симптоматика (тремор, ригидность, брадикинезия) может привести к полной обездвиженности пациентов. В большинстве развитых стран до 2% населения в возрасте старше 65 лет страдает БП. При этом в настоящее время в 20% случаев начало заболевания приходится на трудоспособный возраст – до 50 лет. Хотя чаще всего этиология заболевания носит мультифакторный характер, по разным данным, около 10–15% больных БП имеют семейную форму БП, когда заболевание проявляется у нескольких родственников из одного или разных поколений [6]. Сейчас идентифицирован ряд генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм БП. Выявление мутаций, приводящих к развитию наследственных форм БП, позволяет проводить ДНК-диагностику БП в семьях с установленным молекулярным дефектом [2]. Для большинства популяций, однако, распространенность наследственных форм с известной этиологией не превышает 1–2% от всех случаев заболевания.

Важно отметить, что независимо от этиологии симптомы БП коррелируют с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга [7]. Сегодня не существует лекарственных средств, способных предотвратить или замедлить процесс нейродегенерации. Подбор нейропротекторной терапии осложняется тем, что клиническая симптоматика заболевания проявляется при гибели около 80% нейронов черной субстанции, а также отсутствием лабораторных методов диагностики заболевания на преклинической стадии и мониторинга ответа на применяемую лекарственную терапию. Методы нейровизуализации, в частности, метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), не получил широкого распространения в клинической практике в силу высокой себестоимости исследования и отсутствия корреляции с характером течения заболевания [60]. В разное время в качестве биохимических маркеров БП рассматривались такие параметры, как уровень гомоцистеина плазмы крови, количество дофамина в лимфоцитах периферической крови, уровень дофаминового транспортера на мембране лимфоцитов и др. [3, 17, 46]. Однако ни один из предлагаемых подходов не нашел применения в клинической практике. Таким образом, вопрос о разработке методов преклинической диагностики БП является крайне актуальным.

В настоящее время в качестве основного звена патогенеза БП рассматривается формирование нейротоксических агрегатов небольшого нейронального белка альфа-синуклеина [1, 19]. Механизмы нейродегенерации остаются неизвестными, однако пристальное внимание уделяется исследованию как факторов, влияющих на формирование агрегатов альфа-синуклеина, так и изучению роли посттрансляционной модификации этого белка в регуляции его функций и метаболизма [8]. В настоящем обзоре рассматриваются свойства и структура альфа-синуклеина, его возможные физиологические функции, а также роль агрегации этого белка в процессах нейродегенерации. Обсуждаются различные подходы к разработке прогностических тестов БП с использованием оценки уровня альфа-синуклеина и/или его агрегатов в мозге, крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Структура и свойства альфа-синуклеина

Альфа-синуклеин – небольшой нейрональный белок, обнаруживаемый в основном в пресинаптических терминалях. Выявляется в различных отделах головного мозга, преимущественно в неокортексе, гиппокампе и черной субстанции [19]. Присутствует также и в других клетках головного мозга – астроцитах и олигодендроглиоцитах. Количество альфа-синуклеина составляет около 1% от общего пула растворимого белка мозга. Альфа-синуклеин обнаруживается и в других типах клеток, например, клетках крови.

Ген, кодирующий белок альфа-синуклеин (*SNCA*), расположен на четвертой хромосоме (локус 4q21) и состоит из шести экзонов, из которых транскрибируются пять. В результате альтернативного сплайсинга образуются три изоформы белка (140 аминокислот, 126 аминокислот и 112 аминокислот), из которых 140-изоформа является основной [13].

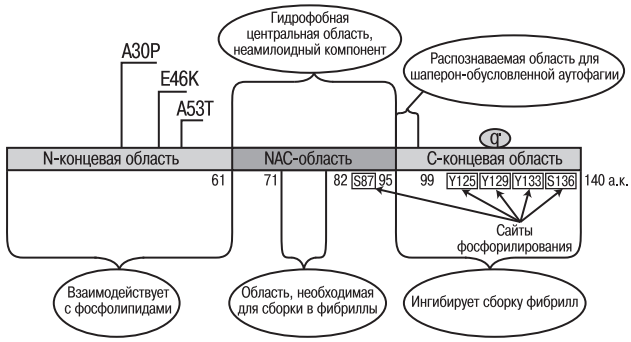


рис. 1: Структура альфа-синуклеина.

Первоначально белок под названием альфа-синуклеин был выявлен в электрическом органе ската при скринировании синаптических белков [36]. Альфа-синуклеин человека впервые был выделен из амилоидных скоплений лобной зоны коры людей с типичными клиническими и нейропатологическими проявлениями болезни Альцгеймера [59]. Позднее было обнаружено, что альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви при БП [57].

Основная изоформа альфа-синуклеина (140 аминокислот, 19 кДа) состоит из аминоконцевой области, содержащей несколько повторяющихся последовательностей аминокислот (KTKEGV), гидрофобной центральной области, известной как неамилоидный компонент (non-amyloid component, NAC), и отрицательно заряженной кислой С-концевой области [13, 25] (рис. 1). В С-концевой области располагаются несколько сайтов фосфорилирования (Tyr-125, -133, -136 и Ser-129), а также домен, отвечающий за шаперонную активность альфа-синуклеина (основания 125–140). N-концевая область имеет большое сходство с липид-связывающим доменом аполипопротеинов, свидетельствуя о том, что альфа-синуклеин может взаимодействовать с липидным слоем мембран. Показано его взаимодействие с везикулярной мембраной, содержащей фосфолипиды [20]. Считается, что небольшая центральная часть (NAC) ответственна за его фибриллизацию, в то время как С-концевой участок (основания 96–140) обладает ингибирующим влиянием на образование фибрилл [24].

Предполагается, что в клетке альфа-синуклеин существует в двух равновесных состояниях – в нативной и мембран-связанной формах. В нативной форме он представляет собой растворимый несвернутый белок, который обладает слабо упорядоченной или совсем неупорядоченной структурой с отсутствием определенной пространственной организации. Связывание альфа-синуклеина с мембранами сопровождается конформационным переходом в альфа-спираль [13]. Альфа-синуклеин относится к белкам, способным к агрегации. При повышенной концентрации альфа-синуклеина в растворе образуются фибриллы и дискретные сферические структуры, подобные тем, которые присутствуют в тельцах Леви [18].

Функции альфа-синуклеина

В настоящее время описан ряд гипотетических функций альфа-синуклеина, однако точное физиологическое значение этого белка остается неизвестным. Локализация белка в пресинаптических терминалях и его способность взаимодействовать с мембранами предполагает участие в регуляции везикулярного нейронального транспорта. Выявленное у нокаутных по гену *SNCA* мышей истощение везикулярного пула в гиппокампальных синапсах позволило предположить вовлеченность альфа-синуклеина в поддержание резерва пресинаптического везикулярного пула [15]. Показано также, что альфа-синуклеин способен влиять на внутриклеточное содержание дофамина путем прямого взаимодействия с белками, регулирующими его синтез и обратный захват. Регулируя количество дофаминового транспортера в плазматической мембране, альфа-синуклеин может выступать в роли регулятора дофаминовой токсичности путем контроля входящего и выходящего в клетку дофамина [31]. Показано также, что альфа-синуклеин может влиять на синтез дофамина, являясь ингибитором скорость-лимитирующего фермента синтеза дофамина – тирозингидроксилазы [48].

Интересно, что мыши с нокаутом гена *SNCA* не имеют выраженной дисфункции ЦНС и не показывают признаков нейродегенерации [15]. Только тройной нокаут генов альфа-, бета- и гамма-синуклеина сопровождается изменением в структуре синапсов, нарушением нейротрансмиссии и возрастной нейродегенерацией [26]. Это наблюдение свидетельствует о том, что механизм нейродегенерации при БП связан, скорее всего, не с потерей функциональной активности альфа-синуклеина. Гиперэкспрессия альфа-синуклеина у трансгенных мышей приводит к снижению выброса дофамина и синаптической дисфункции [42].

Моногенные формы БП, обусловленные мутациями в гене *SNCA*

Исследование роли альфа-синуклеина в патогенезе БП началось с открытия в 1997 г. мутаций в гене *SNCA*, приводящих к развитию аутосомно-доминантных форм заболевания. Первая мутация альфа-синуклеина (A53T) была открыта в одной итальяно-американской семье [50] и позднее она же описана еще в нескольких итальянских и греческих семьях с аутосомно-доминантной формой БП. Идентифицированы еще две точечные мутации: A30P – в немецкой семье [31] и E46K – в семье баско-испанского происхождения [63]. При этом точечные мутации гена *SNCA* являются крайне редкими. В настоящее время описано не более 15 семей с БП, ассоциированной с точечными мутациями *SNCA*.

Более распространенными среди пациентов с наследственной формой БП оказались мультипликации гена *SNCA*, приводящие к развитию аутосомно-доминантной формы заболевания [56]. Интересно отметить различия в клинической картине заболевания у пациентов с дупликацией и трипликацией гена *SNCA*. Тяжесть заболевания коррелирует с числом копий гена: у пациентов с дупликацией гена *SNCA* начало заболевания приходилось на возраст старше 40 лет и не отличалось от идиопатической БП [28]. При наличии трипликации гена *SNCA* наблюдается раннее начало БП (до 40 лет) и нередкое развитие более тяжелого фенотипа деменции с тельцами Леви. Мультипликации гена *SNCA* обнаруживаются у 1,5% пациентов с семейной формой БП [28, 43]. У пациентов с БП, обусловленной мультипликацией *SNCA*, в нейронах черной субстанции наблюдалось повышение уровня мРНК гена *SNCA* и увеличение количества растворимого альфа-синуклеина, а также образование агрегатов этого белка. Интересно отметить, что у пациентов с мультипликацией гена *SNCA* в клетках крови также наблюдается увеличение количества мономерного альфа-синуклеина, но не его агрегированных форм [40].

Агрегация альфа-синуклеина и нейродегенерация

Как отмечалось выше, мультипликации нормальной последовательности гена *SNCA*, приводящей к увеличению внутриклеточного уровня альфа-синуклеина, достаточно для развития БП. Возраст начала и тяжесть заболевания коррелируют с количеством копий гена [56]. Филаменты альфа-синуклеина являются основным ультраструктурным компонентом не только телец Леви при БП, ассоциированной с мультипликацией *SNCA*, но также при спорадической БП и при других синуклеопатиях. В частности, данные белковые агрегаты были выявлены в тельцах Леви, обнаруживаемых в нейронах пациентов с деменцией с тельцами Леви и в глиальных цитоплазматических включениях, которые формируются в олигодендроцитах у пациентов с множественной системной атрофией [19].

Аллельные варианты промоторной области гена *SNCA*, ассоциированные с повышенной экспрессией гена, повышают риск развития БП [23]. Более того, три независимых исследования по полногеномному сканированию выявили ассоциацию локуса, содержащего ген *SNCA*, с повышенным риском БП [44, 52, 55]. Убедительным доказательством нейротоксичности альфа-синуклеина стало создание трансгенных животных (дрозофила, мышь) на основе гиперэкспрессии гена *SNCA* человека, демонстрирующих нейрональные альфа-синуклеин-позитивные включения и дегенерацию дофаминергических нейронов мозга [22, 37]. Нейротоксичность агрегатов альфа-синуклеина была также многократно продемонстрирована *in vitro* [12, 61].

Способность альфа-синуклеина к формированию фибрилл *in vitro*, напоминающих фибриллы, наблюдаемые в тельцах Леви, а также тот факт, что мутация A53T ускоряет образование фибрилл [18], свидетельствует о том, что полимеризация альфа-синуклеина может быть непосредственно связана с патогенезом БП. Несмотря на множество данных, указывающих на патогенную роль фибриллярного альфа-синуклеина в клетке, механизмы токсичности фибрилл остаются неизвестными. В настоящее время доминирует гипотеза о том, что токсичны не сами фибриллы альфа-синуклеина, а некие интермедиаты, образующиеся в процессе их формирования, называемые протофибриллами. Протофибриллы – маленькие олигомеры, которые содержат β-складчатую структуру. Всего *in vitro* наблюдалось несколько видов протофибрилл: протофибриллы сферической либо кольцеподобной структуры и протофибриллы трубочек [61]. Интересно, что посттрансляционные модификации альфа-синуклеина (окисление, фосфорилирование, нитрозилирование) влияют на его способность к агрегации [19]. Показано, что большая часть альфа-синуклеина, входящего в состав телец Леви, фосфорилирована в положении Ser129 [10].

Механизмы нейротоксичности протофибрилл альфа-синуклеина неясны. Имеется предположение, что протофибриллы могут формировать поры, способные к встраиванию в мембрану и изменяющие ее проницаемость и, как следствие, клеточный гомеостаз. Последние данные указывают на прионоподобные свойства альфа-синуклеина [35]. Показана способность альфа-синуклеина и его агрегатов к секреции с последующим захватом соседними клетками. Предполагается, что экзогенный фибриллярный альфа-синуклеин может в дальнейшем служить центром агрегации растворимого мономерного белка [61]. В сумме приведенные данные подтверждают гипотезу о нейротоксичности фибриллярных форм альфа-синуклеина и их роли в патогенезе БП, однако точный механизм нейродегенерации остается неизвестным.

Альфа-синуклеин крови и ЦСЖ

За последние шесть лет рядом исследователей высказано предположение, что уровень периферического альфа-синуклеина может служить маркером развития БП. В этой связи предпринимались попытки сопоставления уровня альфа-синуклеина клеток крови и физиологических жидкостей (ЦСЖ, плазма) у пациентов с БП и в контроле. Результаты исследований суммированы в табл. 1.

Противоречивость первых данных объяснялись малочисленностью анализируемых выборок и разнообразием применяемых методов оценки уровня альфа-синуклеина. Результаты исследований последних лет показывают, что из всех клеток крови эритроциты являются основным источником альфа-синуклеина (> 95%) [11, 54]. Полученные результаты дают основание предполагать, что противоречивость данных об уровне альфа-синуклеина в физиологических жидкостях может объясняться также фактором внутреннего и внешнего гемолиза. Учет этого фактора (подсчет эритроцитов, нормировка на уровень гемоглобина), а также расширение анализируемой выборки пациентов (до 300) не позволили тем не менее получить однозначный результат [9, 27, 54]. Важно отметить, что во всех исследованиях по оценке уровня

таблица 1: Исследования по сопоставлению уровня альфа-синуклеина в периферических тканях и жидкостях у пациентов с БП и в контроле.

Объект исследования	Результат*	Ссылка
Спорадическая БП		
Альфа-синуклеин тромбоцитов и биоптатов кожи	Изменений нет	Michell A. et al., 2005 [38]
Альфа-синуклеин плазмы крови	Повышен	Lee P. et al., 2006 [33]
Альфа-синуклеин плазмы крови	Снижен	Li Q. et al., 2007 [34]
Альфа-синуклеин плазмы крови при учете гемолиза	Изменений нет	Shi M. et al., 2010 [54]
Альфа-синуклеин лимфоцитов	Повышен	Kim S. et al., 2004 [30]
Альфа-синуклеин лимфоцитов периферической крови	Изменений нет	Fuchs J. et al., 2007 [23]
Альфа-синуклеин лимфоцитов периферической крови	Изменений нет	Brighina L. et al., 2010 [14]
Альфа-синуклеин лимфоцитов периферической крови	Изменений нет	Пчелина С.Н. и др., 2010 [4]
Альфа-синуклеин ЦСЖ	Снижен	Westerlund M. et al., 2008 [62]
Альфа-синуклеин ЦСЖ	Изменений нет	Mollenhauer B. et al., 2008 [41]
Альфа-синуклеин ЦСЖ при учете гемолиза	Снижен	Hong Z. et al., 2010 [27]
Альфа-синуклеин ЦСЖ при учете гемолиза	Изменений нет	Aerts M. et al., 2011 [9]
Агрегаты альфа-синуклеина в ЦСЖ	Повышены	Tokuda T. et al., 2010 [58]
Нитрозилированный альфа-синуклеин	Повышен	Prigione A. et al., 2010 [51]
Наследственные формы БП с известной этиологией		
Альфа-синуклеин крови, пациенты с трипликацией гена *SNCA*	Повышен	Miller D. et al., 2004 [40]
Альфа-синуклеин крови, пациент с мутацией в гене *PARK2*	Изменений нет	Miller D. et al., 2005 [39]
Альфа-синуклеин лимфоцитов периферической крови у пациентов с мутацией в гене *LRRK2*	Снижен	Пчелина С.Н. и др., 2010 [4]

Примечание: * уровень альфа-синуклеина/агрегатов альфа-синуклеина в группе пациентов с БП по сравнению с контролем.

альфа-синуклеина в лимфоцитах периферической крови фракцию лимфоцитов получали путем центрифугирования цельной крови в градиенте фикола. Применяемый метод не позволяет полностью исключить контаминацию получаемой фракции лимфоцитов эритроцитами. В этой связи в будущем информативным могли бы стать исследования, выполненные на клетках крови, полученных путем клеточного сортинга.

Предпринимались также попытки оценки уровня альфа-синуклеина клеток крови при БП известной этиологии с выявленным молекулярным дефектом [39]. Нами выявлены пациенты с БП, обусловленной мутациями в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (*LRRK2*-ассоциированная БП) [5, 45, 46], и впервые проведено исследование по измерению уровня альфа-синуклеина у этих пациентов [4]. В качестве объекта исследования нами выбраны лимфоциты периферической крови, поскольку известно, что именно эти клетки могут являться модельной системой для изучения дисфункции, характерной для БП, в силу схожести синтеза и обмена дофамина в клетках иммунной и нейрональной систем.

С использованием метода вестерн-блоттинга нами показано снижение альфа-синуклеина лимфоцитов периферической крови у пациентов с *LRRK2*-ассоциированной БП (в т.ч. и в группе носителей мутации G2019S) по сравнению с пациентами со спорадической БП и контролем [4]. Carballo-Carbajal и соавт. показали *in vitro* способность белка *LRRK2* регулировать транскрипцию гена *SNCA* [16]. Выявленное нами снижение уровня альфа-синуклеина у пациентов с мутациями в гене *LRRK2* нельзя объяснить влиянием *LRRK2* на транскрипцию гена *SNCA*, поскольку мы не наблюдали снижения уровня мРНК гена *SNCA* у пациентов с *LRRK2*-ассоциированной БП. Полученные результаты, скорее, позволяют предположить изменения на посттрансляционном уровне. В нашем исследовании мы использовали антитела к альфа-синуклеину человека (BD Transduction Labs, США), иммуногенные к аминокислотам 15–123; это позволяло выявлять формы альфа-синуклеина, содержащие все известные на сегодняшний день сайты фосфорилирования (y125, s129, y133, s136), кроме белка, фосфорилированного по серину в позиции 87 (s87). Нельзя исключить накопление фосфорилированной формы s87 или агрегатов альфа-синуклеина. С другой стороны, влияние *LRRK2* на уровень альфа-синуклеина может быть опосредованным. В частности, показана активация аутофагии при изменении активности *LRRK2* (при наличии мутации G2019S) [49], что может приводить к усилению деградации альфа-синуклеина в клетках. *LRRK2* является мультидоменной протеинкиназой. Мутация G2019S, локализованная в киназном домене *LRRK2*, повышает киназную активность *LRRK2*. Неизвестным остается наличие функциональной связи между аномальной функцией *LRRK2* и агрегацией альфа-синуклеина. Всего одно исследование показало фосфорилирование рекомбинантного альфа-синуклеина лизатом клеток с гиперэкспрессией *LRRK2* [52], в то время как нет данных о прямом участии *LRRK2* в фосфорилировании альфа-синуклеина в клетках или на модельных животных. Для подтверждения выявленного нами влияния мутации гена *LRRK2* на метаболизм альфа-синуклеина необходимы дальнейшие исследования.

Противоречивость результатов по оценке мономерного немодифицированного альфа-синуклеина в периферических тканях и физиологических жидкостях у пациентов с БП и в контроле не позволяет в настоящее время говорить об использовании оценки периферического альфа-синуклеина в качестве прогностического маркера БП. В качестве перспективных следует отметить попытки выявления модифицированных форм данного белка. Так, в исследовании Prigione и соавт. в лимфоцитах периферической крови пациентов БП выявлено повышение нитрозилированной формы альфа-синуклеина [51].

Наиболее интересными представляются исследования по оценке агрегированных форм альфа-синуклеина. В 2006 г. El-Agnaf и соавт. предложили первый метод оценки олигомерных форм альфа-синуклеина в физиологических жидкостях на основе иммуноферментного анализа (ELIZA) и показали повышение олигомеров альфа-синуклеина в плазме крови у пациентов с БП [21]. При этом наблюдалось значительное перекрывание получаемых величин между группами. Впоследствии чувствительность метода была повышена за счет использования хемилюминесцентной детекции и показано увеличение олигомерных форм альфа-синуклеина в ЦСЖ пациентов с БП. Чувствительность и специфичность метода повышались при сопоставлении отношения количества олигомерных форм альфа-синуклеина к общему альфа-синуклеину – соответственно 89,3% и 90,6% [58]. К сожалению, исследования по выявлению агрегированных форм альфа-синуклеина остаются единичными и требуют подтверждения на расширенных выборках.

Следует отметить перспективность усовершенствования современных методов нейровизуализации путем создания новых радиоактивно меченных лигандов, позволяющих селективно окрашивать агрегаты альфа-синуклеина [29, 60]. Использование подобных лигандов при проведении ПЭТ позволит проводить прижизненную диагностику синуклеопатий. Данное направление является новым. Необходим ряд исследований для оценки чувствительности данного метода для диагностики БП, а также выявления корреляции тяжести заболевания с формированием альфа-синуклеин-позитивных включений в мозге человека.

Заключение

В настоящее время участие альфа-синуклеина в патогенезе БП подтверждается в ряде исследований. Разработка диагностических тестов БП, основанных на оценке уровня альфа-синуклеина в различных тканях человека, остается, однако, задачей нерешенной. Отсутствие таких тестов обусловлено в первую очередь отсутствием ясного понимания того, какие агрегаты альфа-синуклеина обладают нейротоксичностью, а также сложностью разработки методов выявления олигомерных форм альфа-синуклеина. Анализ литературных данных, а также результаты собственных исследований предполагают, что оценка уровня немодифицированного мономерного альфа-синуклеина крови и ЦСЖ сегодня не может быть использована в качестве прогностического маркера БП. Результаты остаются противоречивыми даже при учете фактора внутреннего и внешнего гемолиза. Альтернативно, перспективным может быть измерение модифицированных форм альфа-синуклеина в крови, а также развитие методов детекции олигомерных форм альфа-синуклеина. Наиболее успешным может стать развитие методов нейровизуализации, способных выявлять накопление альфа-синуклеина в мозге.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-00934-а.

Список литературы

1. *Иллариошкин С.Н.* Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.

2. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.

3. *Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С. и др.* Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания? Анн. клин. эксп. неврол. 2008; 2: 13–17.

4. *Пчелина С.Н., Емельянов А.К., Якимовский А.Ф. и др.* Сниженный уровень альфа-синуклеина в лейкоцитах периферической крови у пациентов с *LRRK2*-ассоциированной болезнью Паркинсона. Бюл. эксп. биол. мед. 2010; 12: 619–621.

5. *Пчелина С.Н., Иванова О.Н., Емельянов А.К. и др.* Мутации в гене *LRRK2* у больных с болезнью Паркинсона в России. Мед. ген. 2006; 5: 48–51.

6. *Пчелина С.Н., Якимовский А.Ф., Шварц Е.И.* Наследственные основы болезни Паркинсона. Мед. ген. 2003; 9: 411–425.

7. *Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А.* Нервные болезни. М.: МЕДпресс-информ, 2005.

8. *Угрюмов М.В.* (ред.) Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Наука, 2010.

9. *Aerts M.B., Esselink R.A., Abdo W.F. et al.* CSF α-synuclein does not differentiate between parkinsonian disorders. Neurobiol. Aging 2011 (e-pub ahead of print).

10. *Anderson J., Walker D.E., Goldstein J.M. et al.* Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. J. Biol. Chem. 2006; 281: 29739–29752.

11. *Barbour R., Kling K., Anderson J.P. et al.* Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood. Neurodegen. Dis. 2008; 5: 55-59.

12. *Bisaglia M., Greggio E., Dragan M. et al.* α-Synuclein overexpression increases dopamine toxicity in BE(2)-M17. Cells BMC Neuroscience 2010; 11: 41.

13. *Bisaglia M., Mammi S., Bubacco L.* Structural insights on physiological functions and pathological effects of alpha-synuclein. FASEB J. 2009; 23: 329–340.

14. *Brighina L., Prigione A., Begni B. et al.* Lymphomonocyte alpha-synuclein levels in aging and in Parkinson disease. Neurobiol. Aging 2010; 31: 884–885.

15. *Cabin D.E., Shimazu K., Murphy D. et al.* Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. J. Neurosci. 2002; 22: 8797–8807.

16. *Carballo-Carbajal I., Weber-Endress S., Rovelli G. et al.* Leucine-rich repeat kinase 2 induces alpha-synuclein expression via the extracellular signal-regulated kinase pathway. Cell Signal. 2010; 22: 821–827.

17. *Carotini B., Tanda G., Colosimo C.* Reduced dopamine in peripheral blood lymphocytes in Parkinson's disease. NeuroReport 1999; 10: 2907–2920.

18. *Conway K.A., Harper J.D., Lansbury P.T.* Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. Nat. Med. 1998; 4: 1318–1320.

19. *Cookson M.R., van der Brug M.* Cell systems and the toxic mechanism(s) of alpha-synuclein. Exp Neurol. 2008; 209: 5–11.

20. *Davidson W.S., Jonas A.., Clayton D.F., George J.M.* Stabilization of alpha-synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. J. Biol. Chem. 1998; 273: 9443–9449.

21. *El-Agnaf O.M., Salem S.A., Paleologou K.E. et al.* Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. FASEB J. 2006; 20: 419–425.

22. *Feany M.B., Bender W.W.* A drosophila model of Parkinson's disease. Nature 2000; 404: 394–398.

23. *Fuchs J., Tichopad A., Golub Y. et al.* Genetic variability in the SNCA gene influences alpha-synuclein levels in the blood and brain. FASEB J. 2008; 22: 1327–1334.

24. *Giasson B.I., Murray I.V., Trojanowski J.Q., Lee V.M.* A hydrophobic stretch of 12 amino acid residues in the middle of alpha-synuclein is essential for filament assembly. J. Biol. Chem. 2001; 276: 2380–2386.

25. *Greggio E., Bisaglia M., Civiero L., Bubacco L.* Leucine-rich repeat kinase 2 and alpha-synuclein: intersecting pathways in the pathogenesis of Parkinson's disease? Mol. Neurodegen. 2011; 6: 6.

26. *Greten-Harrison B., Polydoro M., Morimoto-Tomita M. et al.* αβγ-Synuclein triple knockout mice reveal age-dependent neuronal dysfunction. PNAS 2010; 107: 19573–19578.

27. *Hong Z., Shi M., Chung K.A. et al.* DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. Brain 2010; 133: 713–726.

28. *Ibáñez P., Lesage S., Janin S. et al.* Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. Arch. Neurol. 2009; 66: 102–108.

29. *Kikuchi A., Takeda A., Okamura N. et al.* In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. Brain 2010; 133: 1772–1778.

30. *Kim S., Seo J.H., Suh Y.H.* Alha-synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. Parkinsonism. Relat. Disord. 2004; 10: S9–13.

31. *Kruger R., Kuhn W., Muller T. et al.* Ala30Pro mutation in the gene encoding alphasynuclein in Parkinson's disease. Nat. Genet. 1998; 18: 106–108

32. *Lee F.J.S., Liu F., Pristupa Z.B., Niznik H.B.* Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis. Faseb J. 2001; 15: 916–926.

33. *Lee P.H., Lee G., Park H.J. et al.* The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. J. Neural Transm. 2006; 13: 1435–1439.

34. *Li Q.X., Mok S.S., Laughton K.M. et al.* Plasma alpha-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease. Exp. Neurol. 2007; 204: 583–588.

35. *Luk K.C., Song C., O'Brien P. et al.* Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. PNAS 2009; 106: 20051–20056.

36. *Maroteaux L., Campanelli J.T., Scheller R.H.* Synuclein — a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve-terminal. J. Neurosci. 1988; 8: 2804–2815.

37. *Masliah E., Rockenstein E., Veinbergs I. et al.* Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. Science 2000; 287: 1265–1269.

38. *Michell A.W., Luheshi L.M., Barker R.A.* Skin and platelet alpha-synuclein as peripheral biomarkers of Parkinson's disease. Neurosci. Lett. 2005; 381: 294–298.

39. *Miller D.W., Crawley A., Gwinn-Hardy K. et al.* Unaltered alpha-synuclein blood levels in juvenile Parkinsonism with a parkin exon 4 deletion. Neurosci. Lett. 2005; 374: 189–191.

40. *Miller D.W., Hague S.M., Clarimon J. et al.* Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with *SNCA* locus triplication. Neurology 2004; 62: 1835–1838.

41. *Mollenhauer B., Cullen V., Kahn I. et al.* Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. Exp. Neurol. 2008; 213: 315–325.

42. *Nemani V.M., Lu W., Berge V. et al.* Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. Neuron 2010; 65: 66–79.

43. *Nishioka K., Hayashi S., Farrer M.J. et al.* Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. Ann. Neurol. 2006; 59: 298–309.

44. *Pankratz N., Nichols W.C., Elsaesser V.E. et al.* Alpha-synuclein and familial Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24: 1123–1125.

45. *Pchelina S.N., Yakimovskii A.F., Emelyanov A.K. et al.* Screening for *LRRK2* mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel *LRRK2* variant. Eur. J. Neurol. 2008; 15: 692–696.

46. *Pchelina S.N., Yakimovskii A.F., Ivanova O.N. et al.* G2019S *LRRK2* mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. Mov Disord. 2006; 21: 2234–2236.

47. *Pellicano C., Buttarelli F.R., Circella A. et al.* Dopamine transporter immunoreactivity in peripheral blood lymphocytes discriminates Parkinson's disease from essential tremor. J. Neural Transm. 2007; 114: 935–938.

48. *Perez R., Waymire J.C., Lin E. et al.* A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. J. Neurosci. 2002; 22: 3090–3099.

49. *Polwey E.D., Cherra S.J., Liu Y., Chu C.T.* Role of autophagy in G2019S-LRRK2-associated neurite shortenibg in differentiated SH-SY5Y cells. J. Neurocem. 2008; 105: 1048–1056.

50. *Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al.* Mutation in the alpha-synuclein gene identifi ed in families with Parkinson's disease. Science 1997; 276: 2045–2047.

51. *Prigione A., Piazza F., Brighina L. et al.* Alpha-synuclein nitration and autophagy response are induced in peripheral blood cells from patients with Parkinson disease. Neurosci. Lett. 2010; 477: 6–10.

52. *Qing H., Wong W., McGeer E.G. et al. Lrrk2* phosphorylates alpha-synuclein at serine 129: Parkinson disease implications. BBRC 2009; 387: 149–152.

53. *Satake W., Nakabayashi Y., Mizuta I. et al.* Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. Nat. Genet. 2009; 41: 1303–1307.

54. *Shi M., Bradner J., Hancock A.M. et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. Ann. Neurol. 2011; 69: 570–580.

55. *Simón-Sánchez J., Schulte C., Bras J.M. et al.* Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat. Genet. 2009; 41: 1308–1312.

56. *Singleton A.B., Farrer M., Johnson J. et al.* alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science 2003; 302(5646): 841.

57. *Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M.Y. et al.* Alph-asynuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 388: 839–840.

58. *Tokuda T., Qureshi M.M., Ardah M.T. et al.* Detection of elevated levels of α-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. Neurology 2010; 75: 1766–1772.

59. *Ueda K., Fukushima H., Masliah E. et al.* Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. PNAS 1993; 90: 11282–11286.

60. *Vernon A.C., Ballard C., Modo M.* Neuroimaging for Lewy body disease: is the *in vivo* molecular imaging of α-synuclein neuropathology required and feasible? Brain Res. Rev. 2010; 65: 28–55.

61. *Waxman E.A., Giasson B.I.* A novel, high-efficiency cellular model of fibrillar alpha-synuclein inclusions and the examination of mutations that inhibit amyloid formation. J. Neurochem. 2010; 113: 374–88.

62. *Westerlund M., Belin A.C., Anvret A. et al.* Cerebellar alpha-synuclein levels are decreased in Parkinson's disease and do not correlate with *SNCA* polymorphisms associated with disease in a Swedish material. FASEB J. 2008; 22: 3509–3514.

63. *Zarranz J.J., Alegre J., Gomez-Esteban J.C. et al.* The new mutation, E46K, of alpha- synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann. Neurol. 2004; 55: 164–173.

Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease

S.N. Pchelina

Petersburg Nuclear Physics Institute RAS;
St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov (St. Petersburg)

Key words: Parkinson's disease, biomarkers, alpha-synuclein.

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder. Toxic aggregation of a small presynaptic protein alpha-synuclein is considered to be the main step in the pathogenesis of PD. Today there are no suitable diagnostic tests based on biochemical investigation of such readily accessible tissues as blood and cerebrospinal fluid (CSF). A search for PD biomarkers aimed at diagnosis and monitoring of the disease remains very actual. As suggested in several studies, the use of the peripheral alpha-synuclein level might be a prognostic marker for PD, but until now this question remains open. Evaluation of blood and CSF alpha-synuclein levels in patients with PD compared with age-matched controls provided conflicting results. Specific detection and quantification of oligomeric forms of alpha-synuclein in combination with the improvement of imaging techniques may be considered as most perspective direction.

Контактный адрес: Пчелина Софья Николаевна – канд. биол. наук, зав. лаб. высокотехнологических методов молекулярного анализа ДНК Отдела молекулярно-генетических технологий НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, старш. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики человека ПИЯФ РАН. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Тел./факс: +7 (812) 347-55-46;
e-mail: sopchelina@hotmail.com

Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба: клиническое наблюдение

А.В. Переседова, Н.И. Стойда, В.В. Гнездицкий, Р.Н. Коновалов, О.С. Корепина, И.А. Завалишин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) относится к прионным болезням человека – группе фатальных нейродегенеративных заболеваний. Согласно этиологической классификации выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}), образующийся в результате конформационных изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^{C}. В статье приведены современные диагностические критерии спорадической БКЯ. Представлено клиническое наблюдение вероятной спорадической БКЯ. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы при прионных заболеваниях, однако в клинической практике проведено либо проводятся лишь несколько исследований.

Ключевые слова: спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба, диагностические критерии, прион

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба – вариант прионной болезни человека, возбудителем которой является инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}), образующийся в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^{C}. Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами.

Согласно этиологической классификации при БКЯ выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Приобретенная БКЯ включает ятрогенную форму, обусловленную центральной или периферической инокуляцией при медицинских вмешательствах (нейрохирургия; использование интракраниальных глубоких электродов; трансплантация твердой мозговой оболочки, роговицы; применение гормонов гипофиза – гормона роста или гонадотропина, полученных от человека), а также вариант БКЯ – при употреблении в пищу мяса коров, страдающих спонгиоформной энцефалопатией.

Эпидемиологические данные в Европе свидетельствуют о том, что заболеваемость спорадической БКЯ составляет примерно 1,5–2 случая на 1 млн в год [8].

Хорошо известно, что спорадическая БКЯ характеризуется значительным разнообразием клинических и гистопатологических фенотипов. Одним из важных факторов в данном случае является генетический полиморфизм 129 кодона, кодирующего метионин и/или валин. Предполагается также наличие различных прионных штаммов, которые, в отличие от классических патогенных штаммов, отличаются не последовательностью аминокислот в геноме, а различными конформационными состояниями PrP, включая и различную кинетику расщепления протеазой К [6, 10]. Также идентифицировано 2 типа участка аминокислотных последовательностей PrP^{Sc}, устойчивых к действию протеаз (PrP^{res}), которые отличаются своей молекулярной массой. Помимо этого описано по меньшей мере 15 полиморфизмов PRNP. По мнению ряда авторов, четкое влияние показано только для 129 кодона; по данным других исследователей, иные генетические вариации регуляторного региона PRNP также могут ассоциироваться с повышенным риском развития спорадической БКЯ [7, 11].

Классическими гистопатологическими признаками прионных заболеваний являются спонгиоформные изменения вещества мозга, нейрональная гибель, астро- и микроглиоз. Спонгиоформные изменения распределены локально или диффузно с редкими сливающимися вакуолями в нейропиле. Амилоидные бляшки отмечены при определенных подтипах спорадической БКЯ, а также при особом варианте болезни [6].

Основными клиническими проявлениями спорадической БКЯ являются прогрессирующая деменция, зрительные или мозжечковые нарушения, экстрапирамидная или пирамидная дисфункция, миоклонус, на поздних стадиях – акинетический мутизм. Продолжительность заболевания в большинстве случаев – менее 2 лет, обычно она составляет 3–6 месяцев. Болезнь чаще начинается в возрасте 60–65 лет, однако более раннее и более позднее начало также возможно [6].

Диагностика БКЯ на современном этапе включает как клинические, так и лабораторно-инструментальные данные. Из инструментальных методов исследований диагностическое значение при БКЯ имеет электроэнцефалография (ЭЭГ). Типичные изменения на ЭЭГ наблюдаются в развернутой стадии заболевания в виде двух- или трехфазных острых волн (PSWC – periodic sharp wave complex) с частотой 1–2 в секунду, которые обычно накладываются на общий сниженный уровень активности. По данным ряда авторов, при БКЯ чувствительность определения PSWC составляет 66%, специфичность – 74% [13].

Из лабораторных тестов общепринятым является исследование цереброспинальной жидкости с определением белка 14-3-3. Данный протеин является достоверным маркером быстрой нейрональной деструкции. С момента описания

возможности его использования в диагностике БКЯ в 1996 г. [5] данный тест, который является выполнимым и достоверным, вошел в рутинную практику в диагностике этого заболевания [3]. Согласно опубликованным данным чувствительность и специфичность данного теста составляет 94% и 84–86% соответственно [1, 13].

В настоящее время, согласно рекомендованным ВОЗ стандартам и стратегиям по надзору, предотвращению и контролю за инфекционными заболеваниями [http://www.who.int/zoonoses/diseases/Creutzfeldt.pdf], предложены следующие диагностические критерии спорадической БКЯ.

***Возможная** спорадическая БКЯ:*

- прогрессирующая деменция **и**
- атипичная картина на ЭЭГ (либо исследование не проводилось) **и**
- продолжительность болезни < 2 лет **и**
- наличие по меньшей мере двух из следующих клинических проявлений: миоклонус, зрительные или мозжечковые нарушения, пирамидная, экстрапирамидная дисфункция, акинетический мутизм.

***Вероятная** спорадическая БКЯ* (при отсутствии данных за альтернативный диагноз при обычном обследовании):

- прогрессирующая деменция;
- по меньшей мере два следующих клинических проявления: миоклонус, зрительные или мозжечковые нарушения, пирамидная/экстрапирамидная дисфункция, акинетический мутизм, **вместе с**
- типичными изменениями на ЭЭГ (генерализованные трехфазные периодические комплексы приблизительно с частотой 1 в сек) при любой клинической длительности заболевания **и/или**
- положительный анализ цереброспинальной жидкости на белок 14-3-3 и клиническая длительность болезни, приводящей к летальному исходу, < 2 лет.

***Достоверная** спорадическая БКЯ:*

- нейропатологическое подтверждение (см. ниже) **и/или**
- подтверждение наличия протеаза-резистентного прионного протеина (PrP) (иммуноцитохимия или Western Blot) **и/или**
- наличие скрепи-ассоциированных фибрилл.

Нейропатологические критерии БКЯ: спорадической, ятрогенной (установленный риск) или наследственной (аналогичное заболевание у родственников первой степени родства или ассоциированная с заболеванием PRNP мутация):

- спонгиоформная энцефалопатия в церебральной и/или мозжечковой коре и/или субкортикальном сером веществе;

  и/или

- энцефалопатия с PrP иммунореактивностью (бляшки и/или диффузный синаптический и/или пятнистый/перивакуолярный типы).

В последние годы большое значение в диагностике и спорадической БКЯ приобретают нейровизуализационные методы. При МРТ-исследовании у 436 пациентов со спорадической БКЯ был выделен наиболее специфичный и чувствительный при дифференциальной диагностике БКЯ паттерн изменений: повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра и скорлупы или, по меньшей мере, от двух корковых регионов (темпоральный, париетальный или окципитальный) в режиме DWI или FLAIR [12]. Согласно данному исследованию при сравнительном анализе различных методов диагностики (наличие феномена PSWC на ЭЭГ, повышение уровне белка 14-3-3 в ЦСЖ или изменений при МРТ) чувствительность и специфичность для указанного МРТ-паттерна составили соответственно 83% и 83%, для ЭЭГ – 44% и 92% (наибольшая специфичность), для определение белка 14-3-3 в ЦСЖ – 86% и 68%.

Исходя из полученных данных, Международным Консорциумом по БКЯ были предложены определенные критерии для диагностики спорадической БКЯ [12]. В данных критериях учитываются:

I. Клинические симптомы:

1. Деменция.
2. Мозжечковые или зрительные.
3. Пирамидные или экстрапирамидные.
4. Акинетический мутизм.

II. Данные дополнительных исследований:

1. Типичный волновой комплекс (феномен PSWC) на ЭЭГ.
2. Определение белка 14-3-3 в ЦСЖ (у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет).
3. Повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра и скорлупы или, по меньшей мере, от 2 корковых регионов (темпорально-париетально-окципитальный) в режиме DWI или FLAIR.

Согласно этой схеме для постановки вероятного диагноза БКЯ необходимо наличие двух критериев из пункта I и, по меньшей мере, одного критерия из пункта II. Для постановки возможного диагноза БКЯ необходимы два критерия из пункта I при длительности болезни менее 2 лет.

В качестве иллюстрации приводим следующее собственное наблюдение спорадического случая БКЯ.

Больная К., 63 лет, находилась в VI неврологическом отделении НИИ неврологии РАМН с 16.06. по 04.07.2003 г. *Анамнез заболевания:* В первых числах мая 2003 г. отмечалось несколько эпизодов неадекватного поведения с элементами агрессивности, конфликтовала с родственниками. 09.05.2003 г. появились шаткость при ходьбе и скованность в пальцах правой кисти. Однократно отмечался приступ потери сознания с тоническими судорогами, были зрительные галлюцинации. 12.05.2003 г. при консультации невролога предъявляла жалобы на нарушение зрения (двоение предметов и мелькание «мушек» перед глазами), замедленность речи, трудности с подбором слов, нарушение ходьбы. При осмотре: контактна, ориентирована, речь скандированная, элементы моторной афазии на фоне дизартрии; повышение мышечного тонуса в правой руке по смешанному типу, патологические синкинезии; дискоординация при выполнении пальце-носовой пробы слева и пяточно-коленной пробы справа; статическая атаксия; вычурные движения в руках, установочные положения пальцев обеих кистей. Проводилась сосудисто-метаболическая терапия. Состояние пациентки постепенно ухудшалось: нарастали нарушения речи, из-за шаткости при ходьбе нуждалась в поддержке.

16.06.2003 г. госпитализирована в НИИ неврологии РАМН для уточнения диагноза. При поступлении со стороны внутренних органов патологии не отмечено.

В *неврологическом статусе:* в сознании, в месте и времени ориентирована не полностью, контакт с больной затруднен из-за речевых нарушений (сенсомоторная афазия), инструкции выполняет не всегда; смешлива. Менингеальных знаков нет. Мелкоамплитудный горизонтальный нистагм, больше влево; повышен глоточный рефлекс; дизартрия с элементами скандированной речи. Легкий тетрапарез (сила снижена до 4-х баллов); мышечный тонус в руках повышен по пластическому типу, в ногах – мышечная гипотония; гипотрофии мышц обеих кистей. Гиперкинезы в проксимальном отделе правой руки (по типу гемибаллизма) и в правой кисти (по типу сжимания и разжимания). Сухожильные рефлексы повышены на правых конечностях; клоноид правой стопы. Пальце-носовую пробу выполняет с дискоординацией с 2-х сторон; проверка выполнения пяточно-коленной пробы затруднена из-за сложностей контакта с пациенткой; в пробе Ромберга падает, ходит мелкими шагами, с поддержкой. Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп. Функция тазовых органов сохранена.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркеры (СА-72-4, СА-125)*, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов* – без патологии.

Анализ крови на RW и ВИЧ отрицательный.

Заключение психолога: выраженное интеллектуально-мнестическое снижение.

Когнитивные вызванные потенциалы (ВП): сенсорные компоненты ВП (Р300) на незначимый стимул выделяются отчетливо, параметры ответа изменены незначительно. При выделении ответов на значимый стимул – резкое увеличение латентности когнитивного комплекса до 527 мс, указывающее на выраженные когнитивные нарушения.

С момента госпитализации состояние больной ухудшалось и приобрело быстро прогрессирующее течение. Стала сонливой, негативно относилась к осмотру, ухудшились понимание обращенной речи и собственная речь. В дальнейшем присоединились рефлексы орального автоматизма, застывание, нарос пластический тонус в руках, усилились гиперкинезы. Собственная речь снизилась до отдельных звуков. Появилось поперхивание жидкой пищей. Усилились гипотрофии мышц кистей, появились гипотрофии других мышц. Отмечались единичные миоклонии в мышцах рук. Появился хватательный рефлекс с 2-х сторон.

На *ЭЭГ* от 19.06.2003 г. выявлялись грубые общемозговые изменения с доминированием медленной (дельта-активности) с наличием вспышек острых волн в передних отделах с тенденцией к периодизации, особенно на фоне фотостимуляции. При гипервентиляции – единичные эпилептиформные знаки с миоклонией. Из локальных знаков – неустойчивое преобладание пароксизмов справа (рис. 1).

При *МРТ головного мозга* от 19.06.2003 г. отмечено повышение интенсивности МР-сигнала в режиме DWI от коры лобных и теменных долей (по типу ленты) обоих полушарий мозга и головки хвостатого ядра справа; слабо расширены субарахноидальные пространства конвекситальной поверхности (рис. 2).

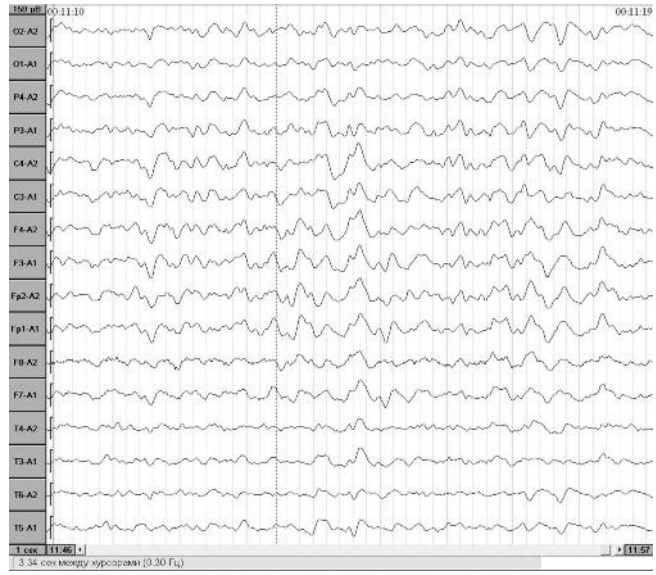


рис. 1: ЭЭГ больной от 19.06.2003 г.
В ЭЭГ наблюдаются грубые общемозговые изменения с доминированием диффузной медленной активности и наличием вспышек острых волн в передних отделах с тенденцией к периодизации.

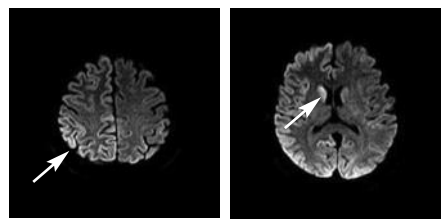


рис. 2: Диффузионно-взвешенная МРТ (режим DWI) с коэффициентом диффузионного взвешивания b1000, аксиальная проекция.
Повышение интенсивности сигнала от серого вещества полушарий большого мозга (преимущественно правого) и головки хвостатого ядра справа (стрелки).

С 25.06.2003 г. пациентка стала не доступна контакту. Лежала в «утробной» позе; плохо фиксировала взгляд. Усилились гиперкинезы мышц лица и конечностей; отмечалась общая гиперестезия: на уколы реагировала гримасой боли и стоном. Переведена на зондовое питание. Мочевой пузырь катетеризирован (самостоятельно не мочится).

На *ЭЭГ* от 25.06.2003 г. отмечено нарастание общемозговых изменений: более выраженная диффузная медленная активность, сглаживается ее градиент от затылочных к лобным отделам. Локальные знаки неявные. Отчетливые признаки воздействия на стволовые структуры мозга. Острые волны носят более полиморфный характер, выражены в лобных отделах, к концу записи отмечается некоторое усиление периодичности в их проявлении, усиливаются при ритмической фотостимуляции. Эпилептиформные знаки выражены меньше, чем в предыдущем обследовании, и носят более низкочастотный характер (рис. 3).

рис. 3: ЭЭГ больной от 25.06.2003 г.

При наблюдении ЭЭГ в динамике отмечается нарастание общемозговых изменений, диффузной полиморфной медленной активности, а также усиление периодичности острых волн в лобных отделах.

В динамике на *ЭЭГ* от 03.07.2003 г. выявлялись грубые общемозговые изменения в виде наличия диффузной медленной активности и наличия *паттерна периодических острых волн* (временами напоминает *ритмическую 3-х фазную активность*). Локальные знаки неотчетливые. По сравнению с предыдущими обследованиями от 19.06. и 25.06. выявлено значительное ухудшение общемозговых изменений, угнетение корковой активности, усиление выраженности периодических острых 3-х фазных волн, отсутствие признаков реакции активации (рис. 4).

По настоянию родственников переведена в больницу по месту жительства, где больная умерла через неделю.

Таким образом, сочетание в данном наблюдении прогрессирующей деменции, миоклоний, зрительных, мозжечковых нарушений, а также пирамидная/ экстрапирамидная дисфункция вместе с типичными изменениями на ЭЭГ (генерализованные трехфазные периодические комплексы приблизительно с частотой 1 в сек) позволили поставить данной пациентке диагноз вероятной спорадической БКЯ (согласно рекомендованным ВОЗ стандартам и стратегиям по надзору, предотвращению и контролю за инфекционными заболеваниями). Этот же диагноз соответствует и критериям БКЯ-Консорциума (см. выше).

До настоящего момента остается открытым вопрос о терапии прионных заболеваний. При БКЯ опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с использованием анальгетика

рис. 4: ЭЭГ больной от 03.07.2003 г.

По сравнению с предыдущим исследованием выявляется значительное нарастание диффузных изменений с угнетением корковой ритмики и формированием паттерна периодических трехфазных острых волн (отмечены на рисунке).

флупиртина, который, как было показано в клеточной культуре, защищает нейроны от апоптотической гибели, вызванной фрагментами прионного белка и бета-амилоидным пептидом. Отмечено позитивное влияние данного препарата на когнитивные функции при данной патологии. Однако, по заключению авторов, необходимы дальнейшие исследования [9]. Также, основываясь на экспериментальных данных, проведено исследование эффективности и безопасности противомалярийного препарата квинакрина (мепакрина) при прионных заболеваниях (спорадическая, ятрогенная, наследственная и вариант БКЯ) (PRION-1 исследование). Несмотря на то, что квинакрин (в дозе 300 мг в день) хорошо переносился, значимого влияния на клиническое течение болезни в данном исследовании отмечено не было [2]. В настоящее время открыто исследование II фазы эффективности квинакрина в отношении выживания при спорадической БКЯ (http:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00183092). Другое исследование антибиотика доксициклина проводится в Италии [4].

К сожалению, несмотря на то что в экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы, в клинической практике проведено или проводятся лишь несколько исследований, указанных выше. Учитывая определенные сложности проведения клинических исследований при данной патологии (низкая частота встречаемости и быстро прогрессирующее фатальное течение), более ранняя и точная постановка диагноза может явиться необходимым условием для успешной разработки возможных терапевтических подходов.

Список литературы

1. *Chohan G., Pennington C., Mackenzie J.M. et al.* The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review.J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2010; 81: 1243–1248.
2. *Collinge G., Gorham M., Hudson F. et al.* Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. Lancet Neurol. 2009; 8: 334–344.
3. *Cuadrado-Corrales N., Jiménez-Huete A., Albo C. et al.* Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. BMC Neurol. 2006; 6: 25.
4. *Geschwind M.D.* Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. Lancet Neurol. 2009; 8: 304–306.
5. *Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al.* The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 924–930.
6. *Kovacs G.G., Budka H.* Molecular pathology of human prion diseases. Int. J. Mol. Sci. 2009; 10: 976–999.
7. *Kovacs G.G., Budka H.* Prion diseases: from protein to cell pathology. Am. J. Pathol. 2008; 172: 555–565.
8. *Ludewigs H., Zuber C., Vana K.* Therapeutic approaches for prion disorders. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2007; 5: 613–630.
9. *Otto M., Cepek L., Ratzka P. et al.* Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. Neurology 2004; 62: 714–718.
10. *Safar J., Wille H., Itri V. et al.* Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations. Nat. Med. 1998; 4: 1157–1165.
11. *Sanchez-Juan P., Bishop M.T., Croes E.A. et al.* A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. BMC Med. Genet. 2011; 12: 73.
12. *Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al.* Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2009; 132: 2659–2668.
13. *Zerr I., Pocchiari M., Collins S. et al.* Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2000; 55: 811–815.

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical observation

A.V. Peresedova, N.I. Stoida, V.V. Gnezdizky, R.N. Konovalov, O.S. Korepina, I.A. Zavalishin

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

Key words: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, diagnostic criteria, prion

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a form of human prion diseases, fatal neurodegenerative conditions. They can be etiologically divided into sporadic, hereditary and acquired forms. Conformational change of the normal (cellular) form of prion protein (PrP^{c}) to a pathological form (PrP^{Sc}) is a central event in the formation of an infectious agent. In this article, diagnostic criteria for sporadic CJD are summarized. Case report of probable sporadic CJD is presented. Many therapeutic strategies (based on cell cultures or animals) have been tested as potential treatments for prion diseases. However, only few clinical trials are in progress now or have been completed.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна – докт. мед. наук, ст. науч. сотр. VI неврологического отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-44-45; e-mail: a.v.pesedova@mail.ru

Стойда Н.И. – врач VI неврологического отделения НЦН РАМН;

Гнездицкий В.В. – зав. лаб. клин. нейрофизиологии НЦН РАМН;

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

Корепина О.С. – науч. сотр. лаб. клин. нейрофизиологии НЦН РАМН;

Завалишин И.А. – зав. VI неврологическим отделением НЦН РАМН.

Преподавание неврологии – процесс непрерывный

В.В. Машин

Ульяновский государственный университет

Преподавание неврологии в структуре подготовки врача на медицинском факультете незначительно по времени. Реально же значение нашего предмета трудно переоценить. Это связано с распространенностью и социальной значимостью заболеваний нервной системы, с ролью нервной системы в патогенезе соматической патологии, с вкладом кафедр неврологии в формирование личности студента как будущего врача.

Кафедра неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Ульяновского государственного университета работает на основании учебного плана, утвержденного Министерством образования и науки России. Его реализация осуществляется посредством составления учебной программы. Формы реализации учебной программы традиционны (лекции, практические занятия, семинары). Лекции занимают 20% учебного времени и составляют основу преподавания неврологии. По целям и структуре лекции, в основном, являются информационными. Несмотря на наличие достаточного количества учебников, информационная лекция позволяет представить последние данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении заболеваний нервной системы. Курс лекций по неврологии предваряет обзорная лекция по истории медицины, основам нейрофизиологии и топической диагностики. Лекция проводится с целью систематизации знаний, полученных на кафедрах анатомии, физиологии и патологической физиологии. Нами также практикуются комплексные лекции, например, по нейроинфекциям, проводимые совместно с профессором-микробиологом. Это позволяет унифицировать взгляды на классификацию и диагностику инфекционных заболеваний нервной системы, обеспечивает преемственность в проведении непрерывного обучения.

Целью медицинского образования является подготовка врача, отвечающего по своим профессиональным и личностным качествам запросам современного общества. Причем овладение студентом профессиональными навыками не является самоцелью. Не секрет, что у студентов наблюдается снижение уровня культуры – интереса к художественной литературе, театральному искусству и т.д., тогда как без разностороннего развития личности студента невозможно формирование облика врача.

Известно, что наиболее эффективной формой обучения являются практические занятия. В процессе общения со студентами необходимо учитывать личностные, национальные, половые различия. Учитывая многонациональный состав населения Ульяновского региона, для нас это приобретает особенно важное значение.

Важнейшим элементом практического занятия является курация больных с последующим клиническим разбором и написанием учебной истории болезни. В процессе клинического разбора на основе постоянного контакта со студентом преподаватель вносит коррекцию в его рассуждения, формирует у студента способность применять полученные знания в реальной обстановке. Очень важен обмен мнениями в группе, дискуссия, самостоятельная работа студентов. Самоподготовка занимает ведущее место в образовательном процессе. Таким образом, на практических занятиях отрабатываются умения выявлять симптомы и синдромы поражений нервной системы, а также использовать дополнительные методы обследования неврологических больных; затем проводится тестовый контроль знаний. Если перефразировать знаменитое: «Демократия – наихудшая форма правления, если не считать всех остальных» (У. Черчилль), то аналогичную мысль можно выразить и относительно тестирования.

Одной из форм обучения студентов по неврологии является работа в студенческом научном обществе. Сохраняет свое значение привычная форма – в виде написания рефератов и выступлений с докладами на заседаниях студенческого научного кружка, но особенно поощряется работа в так называемых «творческих коллективах». Как правило, это одно из направлений, разрабатываемых аспирантом кафедры. Активное участие студентов в такой деятельности позволяет им освоить новые методики, научиться творчески мыслить, анализировать, видеть новое в обыденном. Результаты лучших исследований представляются в виде докладов на итоговой конференции студенческого научного общества факультета, публикуются в сборниках молодых ученых. Все это формирует современного врача-исследователя.

Непрерывность образования – неотъемлемая часть подготовки врача-невролога. Постдипломная подготовка предусматривает обучение в клинической интернатуре и ординатуре, прохождение циклов тематического усовершенствования, участие в работе научных симпозиумов, конференций, съездов и т.д. Научный квалификационный уровень врач повышает в аспирантуре.

В Ульяновской области, как и в Российской Федерации в целом, сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертонии, являющейся одним из самых распространенных и существенных факторов риска развития заболеваний системы кровообращения и смертности населения от них. Остается много нерешенных проблем. Сокращение объема профилактической работы в лечебно-профилактических учреждениях, отсутствие постоянно действующей информационно-пропагандистской системы по формированию у населения стремления к здоровому образу жизни приводят к тому, что более половины больных артериальной гипертонией не выявляются. В лечебных учреждениях недостаточно современной диагностической аппаратуры для оказания помощи больным кардионеврологического профиля на уровне современных требований.

Квалификация неврологов не всегда соответствует современному уровню медицинской помощи, оказываемой больным с цереброваскулярными заболеваниями.

Сложившаяся за последние десятилетия эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляет собой прямую угрозу здоровью населения, а наносимые ею потери приводят к значительному экономическому ущербу. Ежегодно увеличивается число пациентов, получавших лечение в стационарных условиях по поводу артериальной гипертонии (АГ). При этом основным методом выявления повышенного давления и оценки эффективности проводимых корригирующих процедур продолжает оставаться традиционное разовое или 3-4-кратное определение артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, представляющее «менее чем микроскопическую часть от тысяч значений этого показателя, характеризующих 24-часовой профиль артериального давления» (Mancia G., 1989). Основные надежды на уточнение и дополнение традиционного метода связывают с суточным мониторированием АД (СМАД).

В многочисленных исследованиях последних лет, развивающих это направление, было показано, что средние величины АД в большей степени воспроизводимы при повторных исследованиях, чем традиционные измерения АД, значительно сильнее коррелируют со степенью и выраженностью изменений органов-мишеней, позволяют получать дополнительную информацию по таким показателям неблагополучия, как повышенная вариабельность и искаженный суточный профиль АД, исключать гипердиагностику АГ при «гипертонии белого халата» и недооценку тяжести состояний у пациентов с кратковременными и ночными подъемами АД, получать более надежную информацию об эффективности проводимого лечения. Однако этот метод диагностики АГ в настоящее время используется только эпизодически.

Борьба с АГ является одним из важнейших направлений деятельности по снижению сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем предлагается система эффективного контроля за АГ и ее осложнениями.

Система предназначена для улучшения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения уровня демографических и социально-экономических потерь в регионе. Она состоит из 50 терминалов, расположенных в областных, городских и районных лечебно-профилактических учреждениях, а также в кабинетах врачей общей практики, и центрального сервера, расположенного в Ульяновском областном кардиологическом диспансере.

Каждый терминал оснащен несколькими носимыми суточными мониторами артериального давления ИАДА-03Ул и сердечно-сосудистой деятельности СКМ-01Ул, разработанными на предприятиях Ульяновской области, а также персональным компьютером, оснащенным специальным программным обеспечением (СПО) «СДМ-терминал», позволяющим задавать план мониторирования и считывать в память РС накопленную в мониторах за время мониторирования медицинскую информацию. Кроме этого, подключенный к РС ADSL-модем обеспечивает быструю связь через Интернет с центральным сервером. Специалисты на местах осуществляют процедуру непосредственного мониторирования состоящих на учете пациентов.

В состав центрального сервера входит несколько РС, оснащенных СПО «СДМ-сервер» и обеспечивающих связь с

Установка монитора артериального давления.

терминалами и внешними базами данных (при необходимости), криптозащиту всей передаваемой через Интернет информации, ее автоматический анализ и составление электронных баз данных, содержащих электронные медицинские карты и истории болезней каждого пациента, имеющего свой персонифицированный сетевой номер, а также статистические и динамические данные по уровню и характеру ССЗ в регионе в целом. При анализе поступающей из терминалов информации СПО «СДМ-сервер» автоматически определяет пациентов, у которых имеет место превышение показателей рассчитанных параметров критических величин и выделение их на экране мониторов центрального сервера в «опасную» группу. Опытные специалисты, обслуживающие центральный сервер, имеют возможность, изучив информацию удобных для восприятия электронных форм, быстро и коллегиально поставить диагноз и назначить лечение в каждом конкретном случае. Назначение оформляется полуавтоматически, при этом врач вручную заполняет только около 5% информации в электронную медицинскую карту, которая затем отправляется в терминал для лечащего врача на месте и в базу данных для пополнения истории болезни пациента. Терминалы и центральный сервер оборудованы также устройствами видеоконференцсвязи для осуществления дистанционного диалога «опытный специалист – врач общей практики – пациент».

Устройства бесперебойного питания и резервирование электронных баз данных обеспечивают высокую степень сохраняемости системной информации. Электронные медицинские карты и истории болезни упрощают проведение диспансеризации и ведения Регистра АГ.

Система получила высокую оценку в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова (проф. А.Н. Рогоза, 2006 г.), в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, НЦ неврологии РАМН (докт. мед. наук А.В. Фонякин, докт. мед. наук Л.А. Гераскина), поддержана решением правительства Ульяновской области. Датчик пульсовой волны, используемый в мониторах АД, получил Золотую медаль на Женевском салоне новых технологий (апрель 2006 г.).

Предлагаемая система позволяет резко улучшить эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном снижении его стоимости за счет стационар- и импортзамещающих технологий.

Кроме этого, серийное производство этой техники поможет создать новые рабочие места, что в определенной мере поможет улучшить социально-экономическую ситуацию в Ульяновской области, внесет вклад в формирование позитивного имиджа области.

Участники школы-семинара 17 ноября 2011 г.: проф. В.В. Машин, акад. РАМН А.А. Скоромец, декан медицинского факультета УлГУ проф. В.И. Горбунов.

Одним из наиболее важных разделов работы системы является возможность оценки факторов риска АГ и сопутствующих ей цереброваскулярных заболеваний. По нашим данным, среди известных факторов риска на первое место выступали возраст, курение и употребление алкоголя. Причем при нарастании степени тяжести заболевания употребление алкоголя становилось преобладающим по значимости фактором риска наряду с наличием сахарного диабета (СД) и семейным положением (для жителей города), и социальной категорией (для жителей села).

У мужчин на первое место выступали возраст, употребление алкоголя, уровень холестерина, социальная категория и наличие СД, а у женщин – наличие СД, уровень холестерина и место жительства (село).

У обследованных от 25 до 45 лет имел значение уровень холестерина, который по мере нарастания тяжести заболевания терял свою значимость и уступал место повышенному индексу массы тела (ИМТ). У лиц 45-60 лет на первый план выступали пол, социальная категория, СД, а также уровень холестерина.

Среди параметров СМАД к основным факторам риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений относятся: нагрузка давлением, нарушение суточного ритма и повышенная вариабельность АД.

Таким образом, профилактика цереброваскулярных заболеваний при АГ в молодом и среднем возрасте должна быть главным образом направлена на предупреждение диастолической АГ, которая тесно связана с массой тела, пищевыми и наследственными факторами. У людей пожилого возраста к перечисленным факторам добавляется гиперхолестеринемия.

Мы уверены, что только системный подход может изменить ситуацию с сердечно-сосудистой заболеваемостью в регионе.

Для координации действий, повышения профессиональной подготовки врачей различных специальностей в вопросах ангионеврологии создан Региональный научно-практический центр «Инсульт и артериальная гипертония» (по решению Ученых советов НЦ неврологии РАМН и Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ). Одним из приоритетных направлений работы центра является проведение обучающих семинаров по актуальным вопросам неврологии. Семинары проводятся на регулярной основе один раз в месяц. Для участия в них приглашаются неврологи, терапевты, кардиологи, анестезиологи, врачи скорой медицинской помощи Ульяновска и области.

В лекциях основное внимание уделяется вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза, ранней диагностики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга. Обсуждаются классификации артериальной гипертонии, механизмы патогенеза атеросклероза, современные представления о системе гемостаза и возможностях воздействия на нее. Представляются данные Регистра инсульта, созданного силами сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры. Главным направлением работы считается унификация подходов к диагностике и лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний.

В проведении школ-семинаров принимают участие не только сотрудники кафедры, но и ведущие специалисты страны: проф. Э.З. Якупов (Казань), проф. И.Е. Повереннова (Самара). В марте 2011 г. в Ульяновске сотрудниками НЦ неврологии РАМН было проведено заседание «Академии неврологии и инсульта», в котором приняли участие проф. М.М. Танашян, проф. Л.А. Черникова, старш. науч. сотр. Р.Н. Коновалов, старш. науч. сотр. М.А. Домашенко, в ноябре 2011 г. – акад. РАМН А.А. Скоромец (Санкт-Петербург), доц. А.А. Фирсов (Саранск).

Таким образом, опыт работы без отрыва от производства, формы которой могут совершенствоваться, показал ее эффективность. Работа школы-семинара по актуальным вопросам ангионеврологии представляет собой одну из форм непрерывной постдипломной профессиональной подготовки врачей различных специальностей.

Меньше всего хотелось бы, чтобы мысли, высказанные здесь, были восприняты как попытка осмысления основ педагогического процесса и дидактики. Это, скорее, заметки на полях... Именно поэтому отдельные разделы статьи были представлены нарочито фрагментарно.

Проблем в медицинском образовании сейчас много как никогда. Хотелось бы, чтобы и в настоящее время, и в век грядущих перемен в высшем медицинском образовании у студентов формировались не только профессиональные навыки, но и гармонично развивалась личность будущего врача, Врача-невролога!

Контактный адрес: Машин Виктор Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». 432000, Ульяновск, ул. Лихачева, д. 12; e-mail: vvmashin@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В конце сентября 2011 г. в Москве прошел II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Организаторы этого масштабного мероприятия – Научный центр неврологии РАМН, Научный совет по неврологии РФ и Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, созданное в нашей стране в 2009 г.

В работе форума приняли участие свыше 800 врачей, научных сотрудников, аспирантов, студентов из более чем 60 регионов России, а также представители 12 стран ближнего и дальнего зарубежья. Среди 80 докладчиков – ведущие российские специалисты Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Казани, Красноярска, Уфы и других городов, признанные лидеры данного направления из Великобритании, Германии, Франции, Чехии. Постерные сессии объединили 40 стендовых сообщений.

Тематические конгрессы, научно-практические мероприятия под эгидой Национального общества отражают растущее значение двигательных расстройств как крупного самостоятельного раздела современной неврологии. Безусловно, это оказывает значительное влияние на состояние здоровья, уровень инвалидизации и качество жизни населения России, а также на развитие нейрофармакологии, нейрохирургии, нейрореабилитологии и других смежных дисциплин, совершенствование лечебно-диагностической базы медицинских учреждений страны.

В первый день конгресса состоялись учебные циклы по актуальным проблемам двигательных расстройств на базах ведущих клинических и научных центров Москвы:

- Лечение ранних и поздних стадий болезни Паркинсона (на базе кафедры неврологии РМАПО и Центра экстрапирамидных заболеваний, кураторы – проф. О.С. Левин и проф. Н.В. Федорова).
- Недвигательные расстройства при болезни Паркинсона (на базе кафедры нервных болезней и клиники им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куратор – акад. РАМН Н.Н. Яхно).
- Редкие формы экстрапирамидных заболеваний (на базе Научного центра неврологии РАМН, кураторы – проф. И.А. Иванова-Смоленская и проф. С.Н. Иллариошкин).
- Психогенные двигательные расстройства (на базе кафедры неврологии ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, куратор – проф. В.Л. Голубев).

Общее число врачей, принявших участие в учебных циклах и получивших соответствующие сертификаты, – 205 чел.

В аудиториях и холлах во время работы конгресса.

По отзывам участников, такая форма работы представляется очень удачной и интересной не только для молодых неврологов, но и для опытных специалистов. Проведение учебных циклов (школ) заслуживает всяческой поддержки и развития в последующие годы.

Основная программа конгресса включала большое число пленарных и симпозиальных заседаний, проходивших в здании Правительства Москвы на Новом

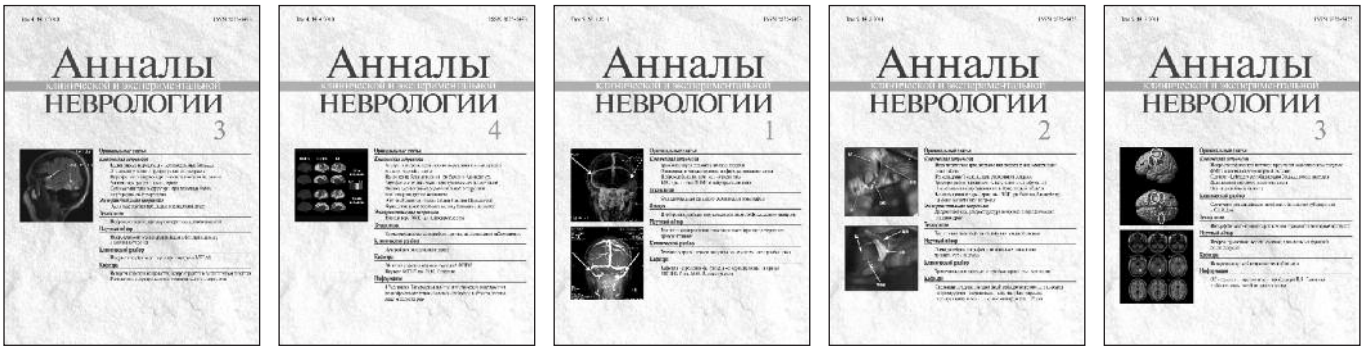
Арбате. Значительное внимание было посвящено вопросам эпидемиологии и ранней диагностики паркинсонизма, клиническому полиморфизму и немоторным проявлениям болезни, современным возможностям методов нейровизуализации и нейрофизиологии, возрастным аспектам двигательных расстройств, новым экспериментальным моделям экстрапирамидных заболеваний. Как в основной, так и в программе сателлитных симпозиумов, были широко представлены современные возможности консервативного и хирургического лечения заболеваний, сопровождающихся развитием двигательных расстройств, в т.ч. опыту применения ряда инновационных противопаркинсонических препаратов и алгоритмам принятия решений при выборе тактики лечения.

Очень важно, что у Национальных конгрессов по болезни Паркинсона и расстройствам движений уже появляется свое неповторимое «лицо», свои традиции и узнаваемые черты. В их числе – проведение семинаров по истории двигательных расстройств, тематических киносеансов и видеосессий, конкурсов на лучший стендовый доклад. Все это вызывает большой интерес аудитории и в немалой степени способствуют созданию уникальной, почти «семейной» атмосферы для более тесного общения коллег и единомышленников.

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

В рамках работы конгресса состоялось очередное заседание Общего собрания Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. На нем были высоко оценены результаты двухлетней работы общества, в первую очередь – усилия по внедрению электронного регистра болезни Паркинсона в регионах страны, создание сайта и специализированного печатного органа общества, организация Всероссийского общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений.

Президиуму Общества было рекомендовано, помимо указанных вопросов, уделить первостепенное внимание подготовке национальных экспертных рекомендаций по лечению болезни Паркинсона, поддержке создания региональных специализированных центров, разработке и внедрению системы учебных циклов (непрерывного последипломного образования) по проблемам болезни Паркинсона и расстройств движений, усилению взаимодействия с центральными и региональными органами здравоохранения.



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» публикует статьи по всем проблемам заболеваний центральной и периферической нервной системы, фундаментальных нейронаук, истории неврологии, деятельности неврологических кафедр страны, а также по смежным с другими медицинскими специальностями проблемам.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, научные обзоры, лекции, клинические разборы, дискуссионные точки зрения, письма в редакцию и другие материалы. Все представляемые материалы проходят обязательное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах, напечатана 12-м кеглем через два межстрочных интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 х 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

К рукописи в обязательном порядке прилагается электронная версия, идентичная печатной, – на электронном носителе либо в виде файла (файлов), присланного в редакцию по электронной почте.

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице – подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи – информативное и достаточно краткое; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа; 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес с индексом, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; должность и место работы соавторов; 5) сокращенный заголовок (колонтитул) для помещения в верхней части страницы журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы...», «разбирается проблема...» и т.п. Объем резюме – не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от трех до десяти), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке,** включая название статьи и учреждений, фамилии авторов и ключевые слова (при необходимости этот текст будет редактироваться).

Текст. Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, объем клинических разборов – 5–8 страниц, объем лекций и научных обзоров – 12–15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые и по возможности недавние публикации.

Материалы (характеристика больных) и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных лиц), характеристика экспериментального материала, четко описываются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. Описание методов исследования должно давать возможность их воспроизведения. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты работы. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного исследования, обязательно в сопоставлении с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение. При сравнительно небольшом объеме статьи разделы «Результаты» и «Обсуждение» могут быть объединены.

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения,

включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желательно указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в глянцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через два межстрочных интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном листе или листах через два межстрочных интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, чьи работы опубликованы на русском языке), затем – зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списки литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, т.к. ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до четырех человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In»:) и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

1. *Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В.* Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.

2. *Вольф П.* Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997: 188–195.

3. *Harding A.E.* The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.

4. *Goldman S.M., Tanner C.* Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. *Сергеев Д.В., Лаврентьева А.Н., Кротенкова М.В.* Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта. Анналы клин. и эксперим. неврологии 2008; 3 (2): 30–37.

2. *Block W., Karitzky J., Traber F. et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Arch. Neurol. 1998; 55: 931–936.

Тезисы докладов

1. *Веделаев В.Р., Петров Н.Ю., Ростиславский Н.А. и др.* Клинические и биохимические особенности миодистрофии Дюшенна. В сб.: Миология на рубеже веков. Мат–лы 2-й Всерос. научно-практич. конф. М., 12–14 июля, 1990: 14–15.

2. *Markova E.D., Miklina N.I., Slominsky P.A. et al.* Phenotypic polymorphism in large Russian families with dopa-responsive dystonia. In: Eur. J. Neurol. 2005; 12 (Suppl. 2: Proceedings of the IX Congress of the European Federation of Neurological Societies): A99–A100.

Электронные публикации и базы данных

1. *Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E. et al.* The evolution of disability in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2008: epub ahead.

2. Ataxia. http://www.wemove.org/ataxia/

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал либо сборник, не принимаются.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Инвазивная Неврология Хронической Боли

Medtronic

Лечение тяжелых хронических болевых синдромов остается сложной медицинской и социальной проблемой. Сегодня минимально инвазивная нейрохирургия болевых синдромов привлекает своей эффективностью и безопасностью.

НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ — современный механизм управления хронической болью

ПОКАЗАНИЯ К НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ:

- Синдром оперированного позвоночника
- Нейропатические боли из-за поражения одного и более периферических нервов
- КРБС I и II типа
- Постгерпетическая невралгия
- Послеампутационные боли в культе конечности
- Боль в конечности, связанная с вазоспастическими состояниями и нейроваскулярными синдромами
- Рефрактерная стенокардия
- Послеоперационные болевые синдромы (постторакотомический, постмастоэктомический и др.)
- Боли в области малого таза, не связанные с патологией внутренних органов
- Деафферентационные боли в конечностях (например, при поражении плечевого сплетения или при частичном поражении спинного мозга)

Сообщите Вашему пациенту о возможностях НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ при неэффективности консервативного лечения в течение 3-6 месяцев

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «МЕДТРОНИК» г. Москва, Пресненская наб. 10, С

тел. (495) 580 73-77

www.neuromodulation.ru

ferrer

Цераксон®
ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- ☐ Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте[1]
- ☐ Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах[2]
- ☐ Улучшает когнитивную функцию[3]

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

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

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,
ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011

Takeda NYCOMED
Nycomed: a Takeda Company

“Не просто смотреть, но видеть”
А.М. Вейн

Вейновские чтения

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

3-4

ФЕВРАЛЯ
2012 г.

Г.МОСКВА, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА, 16
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ УЧЕНЫХ РАН

VEIN.PAININFO.RU

XIX
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23 - 27 апреля 2012 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■Медикаментозная терапия неотложных состояний ■Вопросы восстановительной медицины ■Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■Генетические аспекты болезней человека ■Биомедицина ■Современные информационные технологии в системе образования врачей

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)**
- **Гастроэнтерология**
- **Гепатология**
- **Химиотерапия и антибиотики**
- **Инфекционные болезни**
- **Эндокринология**
- **Клиническая фармакология**
- **Стоматология(для врачей общей практики)**
- **Наркология**
- **Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)**
- **Гематология (клиническая гемостазиология)**

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология**
- **Внутренние болезни**
- **Гастроэнтерология**
- **Стоматология**
- **Клиническая фармакология**
- **Провизор**

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- **«Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека »**

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

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

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	*Дата начала*	*Дата окончания*
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

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

Официальный сайт Конгресса: http://www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Подписка на журнал через почту

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» **29662**

Стоимость подписки

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

Нам 5 лет

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ
Подписка на журнал через издательство ЗАО «РКИ Соверо пресс»

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**

Форма № ПД-4

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс» **КПП: 770401001**
(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 (ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7 (номер счета получателя платежа)

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

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

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» _____
(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа_____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги_____ руб. _____ коп.

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

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

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс» **КПП: 770401001**
(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 (ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7 (номер счета получателя платежа)

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

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

МЕКСИДОЛ®

Возрождая энергию жизни!

Оригинальный российский антиоксидант и антигипоксант прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базилярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астении
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза

ФАРМАСОФТ

www.mexidol.ru

www.pharmasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. N 2135-р под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.

** Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. № 513 под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Актилизе®
алтеплаза

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

В случае введения препарата в течение четырех с половиной часов после появления симптомов*

Он перенес инсульт... но вовремя получил Актилизе®

Препарат **Актилизе** одобрен к применению Управлением США по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в 1996 г. Применение **Актилизе** у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.
Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Регистрационный номер: П N014214/01 от 31.07.2008.
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

*Инструкция по медицинскому применению препарата П N014214/01-250511

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
тел: +7 (495) 411 7801; факс +7 (495) 411 7802
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д.29/9, стр. 1

Boehringer Ingelheim