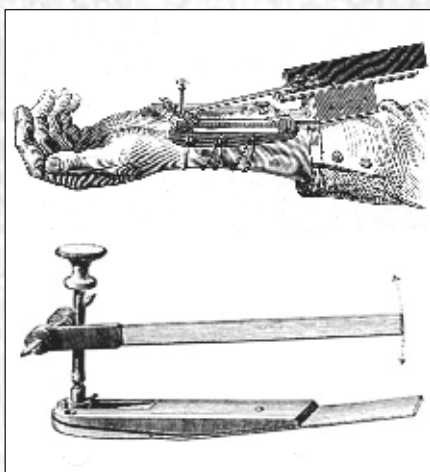


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Инсульты при ишемической болезни сердца и церебральном атеросклерозе

Факторы риска цереброваскулярных заболеваний в возрасте 40–59 лет

Сенсорно-моторная интеграция при леводопа-индуцированных дискинезиях

Аутофагия при боковом амиотрофическом склерозе

Патология эндотелия при атеросклерозе каротидного синуса

Экспериментальная неврология

Клеточная терапия на моделях нейродегенеративных заболеваний

Научный обзор

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло

Технологии

Фокусированный ультразвук в нейрохирургии

Клинический разбор

Прогрессирующий надъядерный паралич и болезнь Паркинсона

Психогенная дистония

История неврологии

Жан-Мартен Шарко – основоположник современной клинической неврологии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф.,

член-корреспондент РАН (Москва)

Танашиян М.М. — д.м.н., проф. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авакян Г.Н. — д.м.н., проф. (Москва)

Александров А.В. — проф. (Мемфис, США)

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф. (Москва)

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Завалишин И.А. — д.м.н., проф. (Москва)

Зельман В.Л. — проф., академик РАН (Лос-Анджелес, США)

Кадыков А.С. — д.м.н., проф. (Москва)

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф. (Москва)

Лукиянов С.А. — проф., академик РАН (Москва)

Мухина И.В. — д.б.н., проф. (Нижегород)

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Рейлман Р. — проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. — проф. (Прага, Чехия)

Салмина А.Б. — д.м.н., проф. (Красноярск)

Селихова М.В. — д.м.н. (Лондон, Великобритания)

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф.,

член-корреспондент РАН (Москва)

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф. (Челябинск)

Боголепов Н.Н. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф. (Москва)

Григорьев А.И. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф. (Москва)

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф. (Казань)

Лимборская С.А. — д.б.н., проф. (Москва)

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф. (Москва)

Лядов К.В. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Машин В.В. — д.м.н., проф. (Ульяновск)

Мухин К.Ю. — д.м.н., проф. (Москва)

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф. (Уфа)

Одинак М.М. — д.м.н., проф.,

член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф. (Новосибирск)

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф. (Красноярск)

Скоромец А.А. — д.м.н., проф.,

академик РАН (Санкт-Петербург)

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф. (Москва)

Столяров И.Д. — д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Супонова Н.А. — д.м.н. (Москва)

Федин А.И. — д.м.н., проф. (Москва)

Хаспеков Л.Г. — д.б.н. (Москва)

Черникова Л.А. — д.м.н., проф. (Москва)

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Шмырев В.И. — д.м.н., проф. (Москва)

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshkin S.N. — Professor D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Tanashyan M.M. — Professor D.Med.Sci (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. — Ph.D.

EDITORIAL BOARD

Avakyan G.N. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Aleksandrov A.V. — Professor (Memphis, USA)

Feigin V.L. — Professor, D.Med.Sci (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Gusev Ye.I. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Kadykov A.S. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Kalashnikova L.A. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Luk'yanov S.A. — Professor, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Mukhina I.V. — Professor, D.Biol.Sci (Nizhny Novgorod)

Pronin I.N. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Reilmann R. — Professor, MD (Muenster, Germany)

Růžička E. — Professor, MD DSc. (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. — Professor, D.Med.Sci (Krasnoyarsk)

Selikhova M.V. — D.Med.Sci (London, UK)

Skrebitckiy V.G. — Professor, D.Biol.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Yakhno N.N. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Zavalishin I.A. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Zelman V.L. — Professor, D. Med. Sci (Los-Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. — Professor, D.Med.Sci (Chelyabinsk)

Bogolepov N.N. — Professor, D. Med. Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Chekhonin V.P. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Chernikova L.A. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Fedin A.I. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Grigoryev A.I. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Ivanova G. Ye. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Ismagilov M.F. — Professor, D.Med.Sci (Kazan)

Khaspekov L.G. — D.Biol.Sci (Moscow)

Likhterman L.B. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Limorskaya S.A. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Lyadov K.V. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Mashin V.V. — Professor, D.Med.Sci (Ulyanovsk)

Mukhin K.Yu. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Novikova V.V. — Professor, D.Med.Sci (Ufa)

Odinak M.M. — Professor, D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)

Pilipenko P.I. — Professor, D.Med.Sci (Novosibirsk)

Prokopenko S.V. — Professor, D.Med.Sci (Krasnoyarsk)

Shmyrev V.I. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Skoromets A.A. — Professor, D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)

Stakhovskaya L.V. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Stolyarov I.D. — Professor, D.Med.Sci (Saint Petersburg)

Suponeva N.A. — D.Med.Sci (Moscow)

Varakin Yu.Ya. — Professor, D.Med.Sci (Moscow)

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 10. № 4 2016
www.annaly-nevrologii.ru

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

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

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

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки: рис. 5 из статьи С.Н. Иллариошкина (с. 69)

В номере:

Оригинальные статьи

5

Клиническая неврология

Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико-морфологическое исследование)

*Р.Э. Аблякимов, П.Л. Ануфриев, М.М. Танашиян
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

Pathogenetic stroke subtypes and their diagnostic criteria in patients with ischemic heart disease and intracranial atherosclerosis: a clinical-morphological study

*R.E. Ablyakimov, P.L. Anufriev, M.M. Tanashyan
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование)

11

*Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович, О.С. Андреева, Д. В. Сергеев, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (Москва, Россия)*

Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study

*E.V. Gnedovskaya, M.A. Kravchenko, M.E. Prokopovich, O.S. Andreeva, D.V. Sergeev, E.V. Oshchepkova, Yu. Ya. Varakin, M.A. Piradov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia*

Особенности сенсорно-моторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона

20

*О.А. Аленикова, С.А. Лихачев, Т.В. Свинковская
ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Белоруссия)*

The features of sensorimotor integration in patients with levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease

*O.A. Alenikova, S.A. Likhachev, T.V. Svinkovskaya
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, the Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

Активация аутофагии в периферических мононуклеарных клетках при боковом амиотрофическом склерозе

26

И.А. Кочергин, А.И. Тухватулин, Д.Ю. Логунов, М.Н. Захарова
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (Москва)

Activation of autophagy in peripheral blood mononuclear cells in amyotrophic lateral sclerosis

I.A. Kochergin, A.I. Tukhvatulin, D.Yu. Logunov, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia; N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Иммуногистохимические и ультраструктурные признаки нарушения атромбогенных свойств эндотелия при атеросклерозе каротидного синуса

32

А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, М.М. Танашян
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Immunohistochemical and ultrasonic signs of the disturbance of anti-thrombogenic properties of endothelium in atherosclerosis of the carotid sinus

A.N. Evdokimenko, T.S. Gulevskaya, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Экспериментальная неврология

39

Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в стриатум крыс с токсической моделью болезни Гентингтона

А.В. Ставровская, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Е.В. Коновалова, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Transplantation of neuronal precursors derived from induced pluripotent stem cells into the striatum of rats with the toxin-induced model of Huntington's disease

A.V. Stavrovskaya, N.G. Yamshchikova, A.S. Ol'shanskiy, E.V. Konovalova, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Научный обзор

45

Сосудистый тип синдрома Элерса—Данло

М.В. Губанова, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

The vascular type of Ehlers—Danlos syndrome

M.V. Gubanova, L.A. Dobrynina, L.A. Kalashnikova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Технологии

52

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии

В.М. Тюрников, А.О. Гуца
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

High-intensity focused ultrasound in functional neurosurgery

V.M. Tyurnikov, A.O. Gushcha
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Клинический разбор

58

Трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона

Р.В. Магжанов, А.И. Давлетова, Р.А. Ибатуллин, В.Ф. Туник, Р.Ф. Идрисова, К.З. Бахтиярова
Башкирский государственный медицинский университет; Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (Уфа)

Challenges with the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease

R.V. Magzhanov, A.I. Davletova, R.A. Ibatullin, V.F. Tunik, R.F. Idrisova, K.Z. Bakhtiyarova
Bashkir State Medical University; Kuvatov Republican Clinical Hospital (Ufa)

Психогенная дистония

62

О.А. Шавловская, А.И. Байдаuletova
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва);
Медицинский центр «Нейроклиника» (Алматы, Казахстан)

Psychogenic dystonia

O.A. Shavlovskaya, A.I. Baidauletova
Sechenov First Moscow State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow); Medical Center "Neuroclinic" (Almaty, Kazakhstan)

История неврологии

67

Жан-Мартен Шарко — основоположник современной клинической неврологии

С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Jean-Martin Charcot - a founder of modern clinical neurology

S.N. Illarionov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико-морфологическое исследование)

Р.Э. Аблякимов, П.Л. Ануфриев, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Важной задачей ангионеврологии является развитие учения о патогенетических подтипах ишемического инсульта и критериях их диагностики, определяющего возможность целенаправленного лечения и адекватной профилактики нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования. Определение патогенетических подтипов инсульта и уточнение возможности их дифференциальной диагностики у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с церебральным атеросклерозом.

Материалы и методы исследования. Проведено сопоставление результатов морфологического исследования и данных предшествующего обследования больных в 40 секционных случаях.

Результаты. Показано, что одни и те же формы ИБС (мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз) в сочетании с церебральным атеросклерозом могут обуславливать инсульты разных патогенетических подтипов – кардиогенного эмболического и гемодинамического – практически с одинаковой частотой (51% и 49% соответственно). Диагностика инсультов кардиогенного эмболического подтипа не менее чем в 90% случаев могла основываться на выявлении инфаркта вне областей смежного кровоснабжения церебральных артерий при наличии «эмболической» формы ИБС и отсутствии выраженного стеноза и эмбологенных атеросклеротических бляшек на стороне инфаркта. Инсульты гемодинамического подтипа не менее чем в 72% случаев определялись гемодинамическим фактором, связанным с ИБС и обуславливающим возникновение инфаркта в области смежного кровоснабжения или лакунарного инфаркта при наличии ипсилатерального выраженного стеноза. Установлена значительная частота геморрагического компонента в инфарктах мозга (38%) и бессимптомной эмболии внутренних органов (46%) при инсультах кардиогенного эмболического подтипа, а также гемодинамических инсультов с нетипичными для них локализацией и величиной инфарктов, возникающих при интракраниальных тандемных стенозах.

Заключение. У больных с ИБС и церебральным атеросклерозом продемонстрирована равная вероятность развития как кардиогенных эмболических инсультов, так и инсультов, развивающихся по гемодинамическому патогенетическому механизму. Доказано наличие отличительных признаков данных подтипов инсульта, позволяющих проводить их дифференциальную диагностику.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, церебральный атеросклероз.

Введение

К наиболее значимым достижениям неврологии последних десятилетий относится создание концепции гетерогенности ишемического инсульта, в рамках которой сформировалось представление о его патогенетических подтипах и критериях их диагностики [1–7]. Инсульты с высокой частотой возникают у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом такие формы, как инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и мерцательная аритмия, ассоциируются с большим риском возникновения инсультов кардиогенного эмболического подтипа в результате тромбоемболии церебральных артерий, источником которых является сердце [8–14]. Кроме того, указанные формы ИБС, вызывающие нестабильность системной гемодинамики, могут определять развитие инсультов по механизму сосудистой мозговой недостаточности, выступая

в качестве дополнительного фактора редукции кровоснабжения мозга на фоне постоянной недостаточности притока крови к нему, связанной с атеросклеротическим стенозом (атеростенозом) церебральных артерий [1, 15–19]. Эти инсульты выделяются в самостоятельный гемодинамический подтип только в отечественной литературе [1, 8, 15], тогда как авторы современных зарубежных классификаций инсульта связывают их исключительно с атеросклеротическими изменениями церебральных артерий или считают инсультами с неопределенной причиной [2–4, 7, 20]. В связи с внедрением в клиническую практику высокоинформативных методов нейро- и ангиовизуализации, в последние годы пересматриваются критерии диагностики различных патогенетических подтипов инсульта. Это определяет особую актуальность клинико-морфологических исследований, позволяющих не только уточнить классификацию инсультов, основанную на их этиологии и патогенезе, но

и гораздо более обоснованно судить о значимости тех или иных дифференциально-диагностических признаков разных подтипов инсульта.

Цель исследования — определить патогенетические подтипы инсульта и уточнить возможность их дифференциальной диагностики при наличии у больных комбинации ИБС и церебрального атеросклероза.

Материал и методы исследования

Проведено сопоставление результатов морфологического исследования и данных предшествующего комплексного обследования больных в 40 секционных случаях с инфарктами головного мозга, возникшими при ИБС и атеросклерозе церебральных артерий. ИБС была представлена постоянной и пароксизмальной формами мерцательной аритмии (10 случаев), постинфарктным кардиосклерозом (13), острым инфарктом миокарда (3), а также различными сочетаниями этих заболеваний (14), нередко в комбинации со стенокардией напряжения или покоя. Среди умерших больных было 25 мужчин и 15 женщин в возрасте от 53 до 83 лет. В каждом случае выявлялось от 1 до 6 инфарктов мозга; всего обнаружено 98 инфарктов, которые обуславливали инсульты или были «немыми».

Морфологическое исследование включало определение локализации, величины и степени организации всех инфарктов мозга, оценку атеросклеротических изменений сердца, дуги аорты и ее ветвей, в т.ч. экстра- и интракраниальных артерий каротидной и вертебрально-базилярной систем. Исследованы внутренние сонные артерии (ВСА), передние мозговые артерии (ПМА), средние мозговые артерии (СМА), позвоночные, базилярная и мозжечковые артерии, задние мозговые артерии (ЗМА). Конечной целью такого детального морфологического исследования было установление генеза каждого инфаркта.

При оценке результатов обследования больных учитывались данные анамнеза, неврологического и кардиологического осмотров, результаты компьютерной рентгеновской (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, ультразвуковой доплерографии или дуплексного сканирования магистральных артерий, транскраниального дуплексного сканирования, рентгеноконтрастной или магнитно-резонансной ангиографии, а также электро- и эхокардиографии.

таблица 1: Инфаркты головного мозга при кардиогенной эмболии (группа I).

Величина и локализация инфаркта	Количество инфарктов		
	морфологическое исследование	неврологическое обследование	КТ или МРТ
Обширный или большой в бассейне артерий каротидной системы	11	11	11
Средний или малый в бассейне артерий каротидной системы	15	14	11
Средний в бассейне мозжечковой артерии	4	4	2
Итого	30	29	24

Для проведения клинико-морфологических сопоставлений все инфаркты были разделены на группы в соответствии с их причинами, установленными в результате морфологического исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью метода доверительных коэффициентов (Стьюдента).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты

В результате проведенного морфологического исследования всего у пациентов, вошедших в данную работу, было выявлено 98 инфарктов мозга. В соответствии с полученными данными все выявленные инфаркты мозга были разделены на две группы.

Группу I составили 30 инфарктов мозга (в т.ч. 16 — с геморрагическим компонентом), которые были обусловлены тромбозом церебральных артерий из полостей сердца при остром инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе (крупноочаговом с аневризмой или мелкоочаговом), а также мерцательной аритмии, признаком которой служил склероз миокарда в области проводящих кардиомиоцитов. Эти инфаркты, выявленные у 23 больных, носили одиночный или множественный характер. Они имели разную величину и локализовались в основном в бассейне артерий каротидной системы, редко — в бассейне мозжечковых артерий (табл. 1).

Обширные и большие инфаркты возникли в результате эмболии интракраниальной части ВСА и СМА, средние — при эмболии отдельных ветвей СМА или ПМА, а также одной из мозжечковых артерий. Малые корковые инфаркты, имеющие размеры 1–1,5 см, были обусловлены эмболией терминальных участков одной из корковых ветвей СМА. В артериях, расположенных проксимально по отношению к области окклюзии, часто обнаруживались атеросклеротические бляшки, суживающие просвет, как правило, не более чем на 25%. В этих бляшках отсутствовали пристеночный тромбоз и изъязвление покрышки, определяющие возможность эмболии. У 11 больных (46%) установлена кардиогенная эмболия ветвей брюшной части аорты, сопровождавшаяся развитием бессимптомных мелких инфарктов в почках и селезенке.

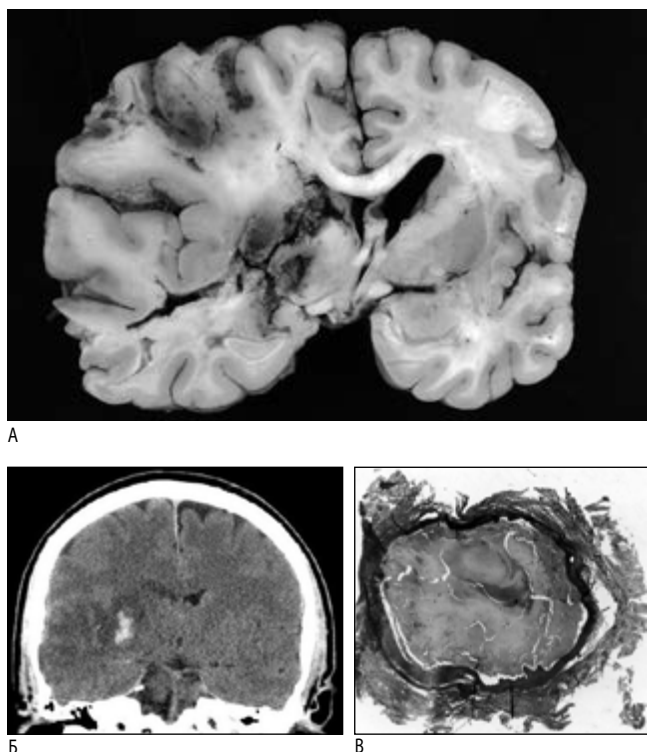


рис. 1: Инфаркт головного мозга при кардиогенной тромбоземболии. А, Б – инфаркт с геморрагическим компонентом в бассейне левой СМА (А – фронтальный срез полушария, Б – КТ); В – тромбозембол в интракраниальной части левой ВСА (поперечный срез артерии, увеличение $\times 10$).

Двадцать девять инфарктов данной подгруппы (из 30) определили развитие 23 одиночных и 6 повторных инсультов; один малый инфаркт был «немым» (рис. 1). Инфаркты, обусловившие клиническую манифестацию ишемического инсульта, имели характерные симптомы и нейровизуализационные признаки, определяемые их локализацией и величиной (табл. 1). Они проявлялись изолированными двигательными или речевыми нарушениями, оглушением или сопором, гемиплегией и гемигипестезией с афазией или без таковой, в редких случаях – мозжечковыми расстройствами. В 11 случаях инсульта (38%) в результате нейровизуализации выявлялся геморрагический компонент инфаркта – множественные петехиальные кровоизлияния или кровоизлияние типа гематомы. Все инсульты характеризовались внезапным дебютом с одномоментным появле-

нием неврологической симптоматики. Клинико-инструментальное исследование позволило установить наличие эмболической формы ИБС в 28 случаях инсульта (97%), в 11 из них – окклюзию ВСА и СМА или признаки тромбоза в сердце. При этом в 26 случаях (90%) не было выявлено признаков выраженного стеноза артерий, расположенных проксимально по отношению к установленной или предполагаемой области окклюзии, а также атеросклеротических бляшек, которые могли явиться источником эмболии. В 2-х случаях инсульта, возникшего при окклюзии ветви СМА, в результате ангиовизуализации и последующего морфологического исследования установлено значительное сужение просвета синуса ВСА (не менее 50%).

В соответствии с результатами морфологического исследования **группу II** составили 68 инфарктов мозга, которые возникли при тандемном атеростенозе церебральных артерий на фоне острой сердечной недостаточности, обусловленной инфарктом миокарда, либо декомпенсации хронической сердечной недостаточности, связанной с крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом и/или постоянной формой мерцательной аритмии. Эти инфаркты, обнаруженные у 17 больных, имели множественный характер, различную величину и локализацию (табл. 2).

Инфаркты, расположенные в бассейне одной церебральной артерии (ПМА, СМА, ЗМА или верхней мозжечковой артерии), возникли при тандемном атеростенозе только интракраниальных сосудов каротидной или вертебрально-базиллярной систем. В основном инфаркты данной группы были обусловлены тандемным стенозом экстра- и интракраниальных артерий одной или обеих артериальных систем. Они располагались в зонах смежного кровоснабжения корковых ветвей ПМА, СМА, ЗМА, а также других церебральных артерий – корковых и центральных ветвей СМА и/или ПМА (в перивентрикулярном белом веществе и семиовальном центре), верхней и нижней задней артерий мозжечка (в белом веществе заднего края мозжечка), парамедианных, коротких и длинныхгибающих ветвей вертебрально-базиллярной системы (в глубоких отделах продолговатого мозга, моста и среднего мозга). Степень выраженности атеростеноза на стороне инфаркта достигала 50–90%, причем формирование инфарктов определялось не только появлением кардиогенного фактора редукции кровоснабжения определенного участка мозга, но и, по-видимому, недостаточностью коллатерального кровообращения по анастомозам виллизиева круга в связи с частым сочетанием стенозов на стороне инфаркта с контралатеральными стенозами.

таблица 2: Инфаркты мозга при тандемном атеростенозе и сердечной недостаточности (группа II).

Величина и локализация инфаркта	Количество инфарктов		
	морфологическое исследование	неврологическое обследование	КТ или МРТ
Лакунарный в полушарии мозга	22	6	11
Средний или малый в зонах смежного кровоснабжения корковых артерий	19	12	11
Лакунарный в стволе мозга и мозжечке	19	13	3
Большой или средний в бассейне одной церебральной артерии	8	8	8
Итого	68	39	33

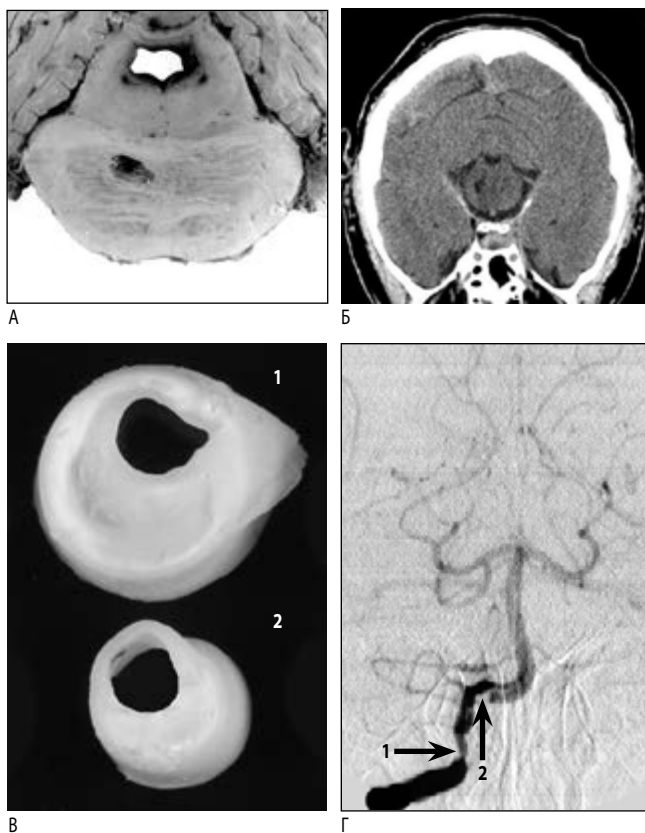


рис. 2: Инфаркт головного мозга при тандемном атеростенозе в сочетании с сердечной недостаточностью.

А, Б – лакунарный инфаркт в основании моста мозга (А – фронтальный срез моста, Б – КТ); В, Г – атеростеноз интракраниальной части левой позвоночной артерии (1) и базилярной артерии (2) (В – поперечный срез артерий, увеличение $\times 10$; Г – ангиограмма).

Тридцать девять инфарктов группы II привели к развитию 28 инсультов, в т.ч. 11 повторных (рис. 2), тогда как 29 организованных лакунарных и средних инфарктов были «немыми». Характерные признаки инфарктов в данной группе, обусловивших клиническую манифестацию ишемического инсульта, представлены в табл. 2. Инфаркты проявлялись чаще всего изолированными двигательными, зрительными, мозжечковыми, глазодвигательными нарушениями, расстройствами чувствительности, реже – симптомокомплексами нарушения высших психических функций (включая речевые расстройства) в сочетании с пирамидным синдромом, моно- или гемипарезом, расстройствами чувствительности. Наиболее часто наблюдалось ступенеобразное нарастание симптоматики с ее последующим стойким характером или значительным регрессом; в 6 случаях инсульта (21%) отмечен внезапный дебют с последующим полным регрессом симптомов. Развитие инсультов предшествовали продолжительные эпизоды гипотонии, связанные с наличием у больных инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза или постоянной формы мерцательной аритмии. В 21 случае инсульта (72%) обнаружены признаки выраженного изолированного или тандемного стеноза церебральных артерий, кровоснабжающих область мозга с инфарктом, и, нередко, контралатеральных сосудов. Трудности исследования интракраниальных артерий, связанные с тяжестью состояния больных, не позволили получить данные о на-

личии стеноза в 8 случаях инсульта, обусловленного крупным инфарктом в бассейне ПМА, СМА, ЗМА или верхней мозжечковой артерии.

Обсуждение

Патогенетическая и клиническая гетерогенность ишемических инсультов, этиологически связанных с атеросклерозом, показана в большом количестве исследований [1–4, 7–9, 15, 16]. Результаты нашей работы согласуются с данными тех авторов [1, 15, 16], которые указывают на возможность диагностики у больных с коронарным и церебральным атеросклерозом инсультов двух патогенетических подтипов – кардиогенного эмболического и гемодинамического. Они определяются соответственно эмболией мозговых артерий из сердца при развитии ИБС и атеростенозом этих артерий в сочетании с кардиогенными гемодинамическими факторами (включая ИБС), вызывающими редукцию системной и церебральной гемодинамики. Инсульты кардиогенного эмболического и гемодинамического подтипов, которые нередко были обусловлены одними и теми же формами ИБС, выявлялись практически с одинаковой частотой – 51% и 49% соответственно, причем у 4 больных (10%) последовательно развивались инсульты двух подтипов.

На основании полученных данных нами определена значимость дифференциально-диагностических признаков установленных подтипов инсульта. К характерным признакам кардиогенного эмболического подтипа следует отнести следующие: наличие «эмболической» формы ИБС (мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз); отсутствие стеноза 50% и более просвета артерий, расположенных проксимально по отношению к окклюзированной артерии, а также атеросклеротических бляшек, которые могут быть источниками эмболии; локализация инфарктов разной величины вне зон смежного кровоснабжения, преимущественно в бассейне ВСА и ее ветвей; внезапное появление неврологической симптоматики с максимальным дефицитом в дебюте инсульта. Эти диагностические признаки выделяются разными авторами в качестве ведущих критериев кардиогенного эмболического подтипа инсульта и выявляются не менее чем в 90% соответствующих случаев [1–4, 7, 20]. Кроме того, установлена значительная частота и других признаков данного подтипа инсульта, таких как появление геморрагического компонента в инфарктах (38%), выявление окклюзии церебральной артерии или тромбоза в сердце (38%), наличие кардиогенной эмболии внутренних органов (46%), которая, как показало настоящее исследование, может иметь бессимптомный характер. Следует отметить низкую, но статистически значимую частоту обнаружения инфарктов в бассейне мозжечковой артерии (14%), что соответствует литературным данным, согласно которым локализация инфарктов в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы (ЗМА или мозжечковой артерии), нетипичная для кардиогенных эмболических инсультов, может отмечаться в 10–20% случаев [10, 15].

К характерным диагностическим признакам гемодинамического подтипа инсульта следует отнести: обнаружение выраженного изолированного или тандемного стеноза церебральных артерий на стороне инфаркта и контралатерально; наличие в дебюте инсульта гемодинамического фактора, связанного с ИБС; локализацию инфарктов в областях смежного кровоснабжения – средних и малых ин-

фарктов в зоне смежного кровоснабжения корковых артерий, лакунарных инфарктов в перивентрикулярном белом веществе и семиовальном центре, в области заднего края мозжечка и глубоких отделах ствола мозга; постепенное нарастание неврологической симптоматики. Указанные признаки, выявленные в нашем исследовании в 72% случаев, описываются в литературе как ведущие диагностические критерии гемодинамического подтипа инсульта [1, 8, 15]. Следует отметить, что, согласно нашим результатам, во всех случаях инсульта данного подтипа степень выраженности атеростеноза на стороне инфаркта достигала 50–90%. Это не согласуется с мнением отдельных авторов, которые описывали возникновение инсульта, обусловленного церебральным атеросклерозом, и при более низкой степени стеноза артерий – 30–50% [5, 21]. Заслуживает внимания тот факт, что организуясь инфаркты, определяющие инсульты гемодинамического подтипа, нередко сочетались с «немными» лакунарными инфарктами большой давности, поэтому последние можно рассматривать не только как одну из возможных причин развития дисциркуляторной энцефалопатии, но и в качестве предикторов инсульта гемодинамического подтипа. Важно также отметить существенную частоту инфарктов, которые были связаны с интракраниальными тандемными стенозами и гемодинамическими факторами, но имели при этом нетипичные для гемодинамических инсультов локализацию и величину (28%). Расположение этих инфарктов в бассейне наиболее стенозированных интракраниальных артерий и значительная их величина (средние и большие инфаркты) связаны, по-видимому, с грубыми контралатеральными стенозами и, соответственно, с резкой недостаточностью коллатерального кровотока. Можно предположить, что последнее обстоятельство не позволяет «исправить» действие классического закона Фуа, согласно которому чем проксимальнее

происходит окклюзия (стеноз) сосуда, тем обширнее инфаркт и тем ближе он локализуется к месту стеноза.

Проведенное клинико-морфологическое исследование подтвердило, что детальное, комплексное обследование больных, включающее учет предикторов инсульта, оценку неврологического и кардиологического статуса, данные визуализации мозга, его артериальной системы и сердца, позволяет успешно проводить прижизненную диагностику патогенетического подтипа инсультов, в т.ч. повторных. При выявлении подтипа инсульта важное, а нередко и определяющее значение имеют данные о состоянии интракраниальных артерий, эмболическом характере атеросклеротических бляшек, фракции сердечного выброса и других показателях, что указывает на важность использования в повседневной клинической практике современных высокоинформативных методов диагностики (в частности, магнитно-резонансной ангиографии и эхокардиографии).

В настоящей работе впервые показано значение «немных» лакунарных инфарктов в качестве предикторов ишемических инсультов гемодинамического подтипа, а также нетипичное расположение инфарктов значительной величины, обуславливающих инсульты указанного подтипа.

Тот факт, что одна и та же форма ИБС при наличии церебрального атеросклероза может обуславливать развитие инсультов разных подтипов, свидетельствует о необходимости всесторонней оценки каждого случая инсульта с учетом всех предикторов его развития, данных клинического и инструментального обследования, предполагающего углубленное исследование сердца и церебральных артерий.

Конфликт интересов отсутствует.

References

- Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika [Cerebrovascular disease: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow. MEDpress-inform, 2016. 536 p. (In Russ.).
- Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35. PMID: 7678184.
- Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). Cerebrovasc. Dis. 2013; 36: 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
- Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. Stroke 2007; 38: 2979–2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. PMID: 17901381.
- Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19 (9): 1083–1092. DOI: 10.1161/01.STR.19.9.1083. PMID: 3413804.
- Chen P.-H., Shan G., Wang Y.-J., et al. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. CNS Neuroscience and Therapeutics 2012; 18: 452–456. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x. PMID: 22268862.
- Gao S., Wang Y.J., Xu A.D., et al. Chinese ischemic stroke sub-classification. Front. Neurol. 2011; 2 (6): 1–5. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006. PMID: 21427797.
- Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po rannej diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistyh zabolevanij golovnogo mozga [Clinical guide to early diagnostics, treatment and prevention of cerebro-

- vascular diseases]. Moscow, MEDpress-inform. 2015. 440 p. (In Russ.).
- Shevchenko Yu.L., Odinak M.M., Kuznecov A.N., Erofeev A.A. Kardiogennyj i angiogennyj cerebral'nyj embolicheskij insult' (fiziologicheskie mehanizmy i klinicheskie projavleniya) [Cardiogenic and angiogenic cerebral embolic stroke (physiological mechanisms and clinical implications)]. Moscow. GEOTAR-Media, 2006. 272 p. (In Russ.).
- Arboix A., Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. Current Cardiol. Rev. 2010; 6: 150–161. DOI: 10.2174/157340310791658730. PMID: 21804774.
- Di Tullio M.R., Homma S. Mechanisms of cardioembolic stroke. Curr. Cardiol. Rep. 2002; 4: 141–148. DOI: 10.1007/s11886-002-0027-3. PMID: 11827638.
- Ferro J.M. Cardioembolic stroke: an update. Lancet Neurol. 2003; 2: 177–188. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000063471.13035.85. PMID: 12849239.
- Murtagh B., Smalling R.W. Cardioembolic stroke. Curr. Atheroscler. Rep. 2006; 8: 310–316. DOI: 10.1007/s11883-006-0009-9. PMID: 16822397.
- Ois A., Cuadrado-Godia E., Rodríguez-Campello A. et al. Relevance of stroke subtype in vascular risk prediction. Neurology 2013; 81: 575–580. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6f37. PMID: 23825174.
- Bolotova T.A., Anufriev P.L. [Diagnostic criteria for ischemic strokes of various pathogenic subtypes in patients with atherosclerosis and arterial hypertension]. Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii [Annals of clinical and experimental neurology]. 2009; 3 (4), 4–10. (In Russ.).
- Evdokimenko A.N., Gulevskaya T.S. [Single and multiple cerebral

infarctions caused by atherosclerosis: morphology and pathogenesis]. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii* [Annals of clinical and experimental neurology]. 2011; 5 (1): 11–18. (In Russ.).

17. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaya T.S. et al. [Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects]. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii* [Annals of clinical and experimental neurology]. 2013; 7 (4): 4–9. (In Russ.).

18. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S., Hennerici M.G. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 21: 145–153. DOI: 10.1159/000090791. PMID: 16401883.

19. Klijn C.J.M., Kappelle L.J. Haemodynamic stroke: clinical features,

prognosis, and management. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1008–1017. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70185-X. PMID: 20864053.

20. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 243–251. DOI: 10.1159/000362417. PMID: 24862944.

21. Touboul P.J., Elbaz A., Koller C. et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. *The GENIC Investigators. Circulation* 2000; 102 (3): 313–318. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.313. PMID: 10899095.

Pathogenetic stroke subtypes and their diagnostic criteria in patients with ischemic heart disease and intracranial atherosclerosis: a clinical-morphological study

R.E. Ablyakimov, P.L. Anufriev, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: brain infarction, ischemic stroke, coronary heart disease, atherosclerosis of cerebral arteries.

Introduction. An important objective of vascular neurology is to improve understanding of the pathogenetic subtypes of ischemic stroke and their diagnostic criteria, making it possible to perform targeted treatment and adequate prevention of cerebral circulation disorders.

Objective. To identify the pathogenetic stroke subtypes and to specify whether their differential diagnosis is possible in patients with ischemic heart disease (IHD) combined with intracranial atherosclerosis.

Materials and methods. The results of the morphological study and the findings of intravital examination of patients in 40 post-mortem cases are compared.

Results. It is shown that the same forms of IHD (atrial fibrillation, myocardial infarction, or postinfarction cardiosclerosis) combined with intracranial atherosclerosis may result in stroke classified as belonging to different pathogenetic subtypes: cardiogenic embolic or hemodynamic stroke, with an almost identical incidence rate (51 and 49%, respectively). In at least 90% of cases, diagnosis of cardiogenic embolic strokes can be based

on revealing the infarction outside the regions of the adjacent blood supply of cerebral arteries if a patient had the embolic form of IHD and did not have pronounced stenosis and embologenic atherosclerotic plaques on the ipsilateral side to the infarction. In at least 72% of cases, hemodynamic strokes were determined by the IHD-related hemodynamic factor that was responsible for the development of infarction in the zones of adjacent blood supply or lacunar stroke if there was pronounced ipsilateral stenosis. The hemorrhagic component in brain infarctions (38%) and asymptomatic embolism of the internal organs (46%) were found to be associated with cardiogenic and embolic strokes, as well as hemodynamic strokes with atypical localization and extent of infarction related to intracranial tandem stenosis.

Conclusion. The early risks of developing both cardiogenic embolic stroke and hemodynamic stroke were shown to be equal in patients with IHD and intracranial atherosclerosis. It has been proved that these stroke subtypes have distinctive features that enable differential diagnosis of these two diseases.

Контактный адрес: Аблякимов Ренат Эсатович – асп. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-15, e-mail: renatmed84@mail.ru;

Ануфриев П.Л. – ст. науч. сотр. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, зав. 1-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование)

Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович, О.С. Андреева, Д. В. Сергеев, Е.В. Ощепкова, Ю.Я. Варакин, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (Москва, Россия)

Введение. В России болезни системы кровообращения относятся к ведущим причинам заболеваемости и смертности. Значительная их часть – цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Для разработки мер по их профилактике на уровне популяции необходимы актуальные данные о распространенности и структуре факторов риска (ФР), включая комплексную оценку риска с помощью современных шкал.

Цель – изучение распространенности ФР ЦВЗ в популяции мегаполиса у лиц трудоспособного возраста и стратификация населения по группам риска с применением комплексных шкал его суммарной оценки.

Материалы и методы. Проводился сплошной скрининг открытой популяции в возрасте 40–59 лет двух терапевтических поликлинических участков Москвы в 2011–2012 гг. Анализ сформированной когорты (376 человек, 156 мужчин и 220 женщин) проводился с учетом гендерных и возрастных различий (в группах 40–49 лет и 50–59 лет).

Результаты. Распространенность основных ФР в популяции 40–59 лет у мужчин/женщин соответственно (%): отягощенный семейный анамнез – 38,5/55,9, курение – 40,4/25,9, низкая физическая активность – 48,4/49,5, ожирение I степени – 21,8/21,4, ожирение II–III ст. – 6,4/12,7, гиперхолестеринемия – 32,7/43,2, гипертриглицеридемия – 23,1/15,0, артериальная гипертензия (АГ) – 48,1/45,0, сахарный диабет 2 типа – 3,8/2,7, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) в брахиоцефальных артериях (БЦА) и общих бедренных артериях (ОБА) – 44,9/65,9, атеросклеротические бляшки любой локализации (БЦА и/или ОБА) – 62,8/40,5, стеноз более 30% любой локализации – 12,2/7,7. С возрастом (до и после 50 лет) отмечалось увеличение, нередко в 1,5–2 раза, показателей распространенности ФР в популяции, а также тяжести и выраженности их отдельных характеристик. При аналогичном принципе стратификации по шкалам комплексной оценки SCORE и Рискометр™ инсульта в группах очень высокого и высокого риска оказалось 8,6% и 39,3% лиц исследованной популяции соответственно.

Заключение. У трудоспособного населения мегаполиса 40–59 лет наблюдается широкая распространенность ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Лидирующие позиции занимают АГ, дислипидемия, низкая физическая активность и изменения КИМ. Использование новейшей суммарной шкалы расчета риска развития инсульта – Рискометр™ инсульта – является оптимальным, поскольку она обладает рядом несомненных преимуществ по сравнению с другими современными шкалами.

Ключевые слова: факторы риска, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, артериальная гипертензия, эпидемиология, Рискометр инсульта.

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) относятся к ведущим причинам заболеваемости и смертности в развитых странах, включая Россию [1, 2]. Значительная их часть приходится на цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). В настоящее время имеются предпосылки для изменения сложившейся ситуации и уже многое сделано для снижения бремени инсульта в нашей стране – открыто более 400 сосудистых центров, возобновляется всеобщая диспансеризация населения. Существенные успехи в снижении этих показателей заболеваемости и смертности могут быть достигнуты за счет мер по первичной и вторичной профилактике на популяционном уровне.

Важное значение имеет профилактика ЦВЗ у трудоспособных лиц среднего возраста. Население России в возрасте 40–59 лет, по данным Росстата на 1 января 2016 г.,

составляет около 42,5 млн человек, т.е. 28% всего населения страны. Это активные трудоспособные люди, в силу разных причин редко уделяющие должное внимание состоянию своего здоровья и, в меньшей степени, охваченные профилактическими мероприятиями в рамках стратегии высокого риска. Однако чаще всего именно в эти две возрастные декады происходит постепенное накопление факторов риска и во многих случаях имеет место субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы, в частности, органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ). Потенциальная обратимость повреждений на ранних стадиях создает возможность для эффективных превентивных мероприятий и более рационального использования ресурсов здравоохранения для снижения заболеваемости и смертности от ЦВЗ.

Для разработки мер по профилактике ЦВЗ на уровне популяции необходимы актуальные данные о распространенно-

сти и структуре факторов риска (ФР), включая комплексную оценку риска с помощью современных шкал.

Цель данного исследования – изучение распространенности ФР ЦВЗ в популяции Москвы у лиц трудоспособного возраста и стратификация лиц 40–59 лет по группам риска с применением комплексных шкал его суммарной оценки.

Материалы и методы

На территории двух терапевтических участков одной из поликлиник Москвы в 2011–2012 гг. проводился сплошной скрининг открытой популяции лиц в возрасте 40–59 лет. Производилось трехкратное приглашение (почтовая рассылка и телефонные звонки) на профилактический осмотр в Научный центр неврологии (ФГБНУ НЦН) всех лиц целевой возрастной категории, зарегистрированных в поликлинике на изучаемых терапевтических участках.

В результате скрининга была сформирована когорта из 376 человек, в т.ч. 156 мужчин (41,5%) и 220 женщин (58,5%). По возрастным десятилетиям (40–49 и 50–59 лет) обследованные мужчины и женщины распределились относительно равномерно (табл. 1).

Обследование населения проводили в первой половине дня. Все измерения осуществлялись персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования. Выполнялось клиническое обследование с заполнением унифицированной карты-опросника, разработанной в ФГБНУ НЦН [3], и опросника Роуза [4]. Вопросы карты позволили оценить наличие и степень выраженности основных сосудистых ФР. Для комплексной оценки использовались шкала суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE [5] и шкала оценки риска развития инсульта «Рискометр™ инсульта» (Stroke Riskometer™) [6].

Лабораторно-инструментальная диагностика включала общий клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, а также проведение эхокардиографии и цветового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) и общих бедренных артерий (ОБА) на ультразвуковых аппаратах iE-33 (Philips, Голландия) и DC-8 (Mindray, КНР). По данным эхокардиографии вычислялся индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); увеличение ИММЛЖ >124 г/м² у мужчин и >109 г/м² у женщин расценивалось как признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). При ультразвуковом исследовании определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в нескольких участках измерения; значимым считалось увеличение КИМ $>0,9$ мм, увеличение КИМ $>1,5$ мм указывало на формирование атеросклеротической бляшки [7, 8]. Уровень АД определяли с использованием автоматического прибора UA-888 (A&D, Япония) с точностью измерения 2 мм рт. ст. по результатам его двухкратного измерения в утренние часы, в положении сидя, на правой руке с интервалом 5 минут в ходе двух визитов. Наличие и степень АГ оценивали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертонии» и Рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского сообщества гипертонии/Европейского сообщества кардиологов (ESH/ESC) 2013 г. [9, 10]. За критерий АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или АД $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии.

В анализ были включены следующие ФР сердечно-сосудистых и ЦВЗ: отягощенный семейный анамнез (инсульт, инфаркт миокарда, АГ у родственников, в т.ч. до и после 60 лет), курение, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА) и периферических сосудов, дислипидемия, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 8.0. Анализировались данные в общей когорте (40–59 лет) и в группах, разделенных по возрасту (40–49, 50–59) и полу. Для описания возраста популяции и количества факторов риска в группах использовались среднее арифметическое и стандартное квадратическое отклонения. Количество факторов риска у каждого пациента рассчитывалось только для подтвержденных на момент исследования факторов из перечня выше. Структура популяции и частоты распространенности факторов риска представлены в виде долей (в %). Для распространенности всех факторов риска в нашей общей популяции и в субпопуляциях, выделенных по полу и возрасту, помимо оценки доли был рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки значимости различий в распространенности факторов риска между мужчинами и женщинами использовался хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимался равным 0,05.

Для получения стандартизованных по возрасту и полу показателей распространенности отдельных факторов риска использовался косвенный метод стандартизации, в качестве стандарта была выбрана структура населения России (мужчины и женщины; 40–49, 50–59 лет) на 1 января 2012 г.

Результаты

Средний возраст обследованных был равен $49,7 \pm 5,0$ лет. Среди мужчин на пенсии находились 9,6% (15/156) человек, среди женщин – 10% (22/220), причем из числа женщин пенсионного возраста не работали лишь 28,3% (13/46). Таким образом, данная популяционная выборка была представлена в основном работающими лицами.

Основные факторы риска с учетом гендерных и возрастных различий приведены в табл. 1.

Доля лиц с отягощенным семейным анамнезом в плане сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт или инфаркт миокарда у ближайших родственников) была выше среди женщин. Это же соотношение сохранялось при оценке сосудистых событий, которые родственники обследованных перенесли в возрасте до 60 лет: 21,4% и 13,5% для женщин и мужчин соответственно. У трети (30,6%) обследованных лиц сосудистые события у родственников развивались в возрасте старше 60 лет. Отдельно оценивалась отягощенность анамнеза по АГ. В 42,5% наблюдений родственники заболели АГ до 60 лет и в 28,2% случаев – после 60 лет. Таким образом, более чем у половины обследованных выявлена наследственная предрасположенность к развитию БСК.

Высокая распространенность курения в российской популяции хорошо известна [11]. В исследуемой популяции курила каждая четвертая (25,9%) женщина и в 1,5 раза больше

таблица 1: Распространенность факторов риска ЦВЗ в популяции 40–59 лет.

Возрастная группа	Мужчины			Женщины			p
	40–49 лет (n=77) % (95%-й ДИ)	50–59 лет (n=79) % (95%-й ДИ)	40–59 лет (n=156) % (95%-й ДИ)	40–49 лет (n=107) % (95%-й ДИ)	50–59 лет (n=113) % (95%-й ДИ)	40–59 лет (n=220) % (95%-й ДИ)	
Инсульт или инфаркт миокарда у родственников	37,7 (26,8–48,5)	39,2 (28,5–50,0)	38,5* (30,0–46,1)	51,4 (41,9–60,9)	60,2 (51,2–69,2)	55,9* (49,3–62,5)	0,001
Артериальная гипертензия у родственников	66,2 (55,7–76,8)	63,3 (52,7–73,9)	64,7* (57,2–72,2)	72,0 (63,5–80,5)	77,9 (70,2–85,5)	75,0* (69,3–80,7)	0,031
Курение В настоящее время или бросил <1 года назад Бросил >1 года назад	40,3 (29,3–51,2) 26,0 (16,2–35,8)	40,5 (29,7–51,3) 30,4 (20,2–40,5)	40,4* (32,7–48,1) 28,2* (21,1–35,3)	27,1 (18,7–35,5) 10,3 (4,5–16,0)	24,8 (16,8–32,7) 20,4 (12,9–27,8)	25,9* (20,1–37,1) 15,5* (10,7–20,2)	<0,0001
Злоупотребление алкоголем – в настоящее время – в прошлом	11,7 (4,5–18,9) 11,7 (4,5–18,9)	15,2 (7,3–23,1) 20,3 (11,4–29,1)	13,5* (8,1–18,8) 16,0 (10,3–21,8)	2,8 (0,0–5,9) –	0,9 (0,0–2,6) –	1,8* (0,1–3,6) –	<0,00001
Низкая физическая активность	55,8 (44,8–66,9)	40,5 (29,7–51,3)	48,4 (40,2–55,9)	50,5 (41,0–59,9)	48,7 (39,5–57,9)	49,5 (42,9–56,2)	0,825
Индекс массы тела, кг/м² – избыточный вес (25–29) – ожирение I степени (30–35) – ожирение II–III степени (>35)	36,4 (25,6–46,1) 15,6 (7,5–23,1) 7,8 (1,8–13,8)	30,4 (20,2–40,5) 27,8 (18,0–37,7) 5,1 (0,2–9,9)	33,3 (25,9–40,7) 21,8 (15,3–28,3) 6,4 (2,6–10,3)	25,2 (17,0–35,5) 18,7 (11,3–26,1) 7,5 (2,2–12,5)	26,5 (18,4–34,7) 23,9 (16,0–31,8) 17,7 (10,7–24,7)	25,9 (20,1–31,7) 21,4 (15,9–26,8) 12,7 (8,3–17,1)	0,130
Дислипидемия							
↑ Общий холестерин	29,9 (19,6–40,1)	35,4 (24,9–46,0)	32,7* (25,3–40,1)	34,6 (25,6–43,6)	51,3 (42,1–60,5)	43,2* (36,6–49,7)	0,040
↑ ЛПНП	10,4 (3,6–17,2)	17,7 (9,3–26,1)	14,1 (8,6–19,6)	9,3 (3,8–14,9)	11,5 (5,6–17,4)	10,5 (6,4–14,5)	0,283
↑ Триглицериды	24,7 (15,0–34,3)	21,5 (12,5–30,6)	23,1* (16,5–29,7)	10,3 (4,5–16,0)	19,5 (12,2–26,8)	15,0* (10,3–19,07)	0,046
↓ ЛПВП	28,6 (18,5–38,7)	26,6 (16,8–36,3)	27,6 (20,6–34,6)	15,9 (9,0–22,8)	22,1 (14,5–29,8)	19,1 (13,9–24,3)	0,053
ИБС	5,2 (0,2–10,2)	10,1 (3,5–16,8)	7,7 (3,5–11,9)	2,8 (0,0–5,9)	7,1 (2,4–11,8)	5,0 (2,1–7,9)	0,283
Артериальная гипертензия 1 степень 2 степень 3 степень	37,7 (26,8–48,5) 19,5 (10,6–28,3) 5,2 (0,2–10,2) 5,2 (0,2–10,2)	58,2 (47,4–69,1) 21,5 (12,5–30,6) 24,1 (14,6–33,5) 6,3 (1,0–11,7)	48,1 (40,2–55,9) 20,5 (14,2–26,8) 14,7 (9,2–20,3) 5,8 (2,1–9,4)	33,6 (25,6–43,6) 10,3 (4,5–16,0) 6,5 (1,9–11,2) 4,7 (0,7–8,7)	55,8 (46,6–64,9) 23,9 (16,0–31,8) 14,2 (7,7–20,6) 5,3 (1,2–9,4)	45,0 (38,4–51,6) 17,3 (12,3–22,3) 10,5 (6,4–14,5) 5,0 (2,1–7,9)	0,119
Гипертонические кризы	5,2 (0,2–10,2)	12,7 (5,3–20,0)	9,0 (4,5–13,5)	7,5 (2,5–12,5)	19,5 (12,2–26,8)	13,6 (9,1–18,2)	0,166
Фибрилляция предсердий	2,6 (0,0–6,2)	–	1,3 (0,0–3,0)	–	–	–	–
Гипергликемия	6,5 (1,0–12,0)	12,7 (5,3–20,0)	9,6 (5,0–14,2)	4,7 (0,7–8,7)	9,7 (4,3–15,2)	7,3 (3,8–10,7)	0,416
Сахарный диабет – СД 1 типа – СД 2 типа	– 2,6 (0,0–6,2)	1,3 (0,0–3,7) 5,1 (0,2–9,9)	0,6 (0,0–1,9) 3,8 (0,8–6,9)	– 0,9 (0,0–2,8)	0,9 (0,0–2,6) 4,4 (0,6–8,2)	0,5 (0,0–1,3) 2,7 (0,6–4,9)	0,805
Утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм – любой локализации (БЦА или ОБА)	44,2 (33,1–55,2)	45,6 (34,6–56,6)	44,9* (37,1–52,7)	60,7 (51,5–70,0)	70,8 (62,4–79,2)	65,9* (59,6–72,2)	<0,0001

	Мужчины			Женщины			p
– в сонных артериях	31,2 (208–41,5)	30,4 (20,2–40,5)	30,8 (23,5–38,0)	37,4 (28,2–46,6)	30,1 (21,6–38,5)	33,6 (27,41–39,9)	0,621
– только в БЦА	27,3 (17,3–37,2)	34,2 (23,7–44,6)	30,8* (23,5–38,0)	45,8 (36,4–55,2)	57,5 (48,4–66,6)	51,8* (45,2–58,4)	<0,0001
– только в ОБА	7,8 (1,8–13,8)	6,3 (1,0–11,7)	7,1* (3,0–11,1)	2,8 (0,0–5,9)	1,8 (0,0–4,2)	2,3* (0,3–4,2)	0,024
– сочетанное поражение БЦА и ОБА	9,1 (2,7–15,5)	5,1 (0,2–9,9)	7,1 (3,0–11,1)	12,1 (6,0–18,3)	8,8 (3,6–14,1)	10,5 (6,4–14,5)	0,257
Наличие атеросклеротической бляшки							
– любой локализации (БЦА или ОБА)	49,4 (38,2–60,5)	75,9 (66,5–86,4)	62,8* (55,2–70,4)	32,7 (23,8–41,6)	47,8(38,6–57,0)	40,5* (34,0–46,9)	<0,0001
– в сонных артериях	13,0 (5,5–20,5)	45,6 (34,6–56,6)	29,5* (22,3–36,6)	10,3 (4,5–16,0)	28,3 (20,0–36,6)	19,5* (14,3–24,8)	0,025
– только в БЦА	26,0 (16,2–35,8)	22,8 (13,5–32,0)	24,4 (17,6–31,1)	25,2 (17,0–33,5)	28,3(20,0–36,6)	26,8 (21,0–32,7)	0,591
– только в ОБА	16,9 (8,5–25,3)	12,7 (5,3–20,0)	14,7* (9,2–20,3)	4,7 (0,7–8,7)	7,1 (2,4–11,8)	5,9* (2,8–9,0)	0,004
– сочетанное поражение БЦА и ОБА	6,5 (1,0–12,0)	40,5 (29,7–51,3)	23,7* (17,0–30,4)	2,8 (0,0–5,9)	13,3 (7,0–19,5)	8,2* (4,6–11,8)	<0,0001
Стеноз более 30% любой локализации (БЦА или ОБА)	6,5 (1,0–12,0)	17,7 (9,3–26,1)	12,2 (7,0–17,3)	3,7 (0,1–7,3)	11,5 (5,6–17,4)	7,7 (4,2–11,3)	0,148

Примечания: значения p указаны для оценки различий между мужчинами и женщинами (40–59 лет) с помощью теста хи-квадрат.

* – статистически значимые различия между мужчинами и женщинами.

мужчин (40,4%), причем это различие сохранялось во всех возрастных группах. Только треть (28,2%) обследованных мужчин и вдвое меньше (15,5%) женщин отказались от курения более одного года назад. При этом среди женщин доля отказавшихся от курения лиц более молодого возраста оказалась ниже.

О злоупотреблении алкоголем на момент скрининга сообщили 13,5% мужчин и 1,8% женщин, а о подобных эпизодах в прошлом – 16,0% мужчин.

В целом доля лиц с повышенным индексом массы тела (ИМТ) составила 60,6% (61,5% у мужчин и 60,0% у женщин). Выраженное ожирение (ИМТ > 35 кг/м²) у женщин в возрасте 50–59 лет было распространено больше, чем у мужчин.

На низкую физическую активность указала примерно половина мужчин и женщин в обеих возрастных подгруппах.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе по представленным выпискам и по данным ЭКГ была выявлена у 7,7% мужчин и 5,0% женщин. Отмечена тенденция к увеличению частоты ИБС с возрастом – как у мужчин, так и женщин. По результатам опросника Роуза определено 6 (1,6%) ранее не диагностированных случаев ИБС.

Фибрилляция предсердий (постоянная форма) встречалась у 1,3% мужчин, в то время как у женщин не было зарегистрировано ни одного случая.

Распространенность АГ у лиц 40–59 лет составила 46,4%: 48,1% у мужчин и 45,0% у женщин. Стандартизованные показатели распространенности АГ по возрасту и полу в данном исследовании составили 48,8% и 44,8% у мужчин и женщин соответственно. В обеих гендерных группах показатель нарастал с увеличением возраста. У мужчин прирост показателя от десятилетия к десятилетию составил 20,5%, у женщин – 22,2%.

В целом в исследованной популяционной выборке 40–59 лет независимо от пола и возраста преобладало по-

вышение АД, соответствующее АГ 1 ст. По уровню систолического АД в возрасте до 50 лет у 34% лиц определялось оптимальное АД (<120 мм рт. ст.), у 19% – нормальное АД (120–129 мм рт. ст.) и у 8% высокое нормальное АД (130–139 мм рт. ст.), после 50 лет у 14% – оптимальное АД, у 14% – нормальное АД и у 15% – высокое нормальное АД.

Гипертонические кризы в популяции в 1,5 раза чаще встречались у женщин (13,6%), чем у мужчин (9,0%). В то же время их распространенность закономерно увеличивалась с возрастом более чем в 2 раза независимо от пола (табл. 1). Каждый четвертый гипертоник отмечал гипертонические кризы в анамнезе.

Лечение антигипертензивными препаратами получал каждый третий (34,5%) с АГ, среди которых только 35,0% достигали целевых уровней артериального давления при лечении.

Признаки ГЛЖ сопровождали АГ в 34% случаев, одинаково часто у мужчин и женщин.

Транзиторные ишемические атаки были в анамнезе у 1,6%, а инсульты – у 2,1% обследованных лиц.

Признаки дислипидемии по уровню общего холестерина крови (>5 ммоль/л) обнаружены у 38,8% обследованных, по уровню липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (>3 ммоль/л) – у 12,0%, по триглицеридам (>1,7 ммоль/л) – 18,4%. Низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (<1 ммоль/л) определялся в 22,6% наблюдений. Из гендерных особенностей дислипидемий можно отметить более высокую частоту гиперхолестеринемии и меньшую частоту гипертриглицеридемии у женщин.

СД 2 типа был выявлен у 3,2% обследованных. Отмечена тенденция к увеличению частоты СД с возрастом, как у мужчин, так и у женщин. Необходимо отметить, что при обследовании нормальный уровень глюкозы в плазме крови был только у каждого четвертого (25%) из страдающих СД.

Тошачковая гипергликемия в популяционной выборке отмечалась у 5,0%, нарушение толерантности к глюкозе – у 9,0% обследованных.

Оценивалась толщина КИМ (>0,9 мм), а также наличие АСБ в БЦА и ОБА (>1,5 мм). Отсутствие каких-либо изменений по всем исследуемым артериям было определено у 18,4% лиц. Отмечалась тенденция к увеличению распространения утолщения КИМ >0,9 мм различной локализации с возрастом. Кроме того, в старшей возрастной группе доля женщин с утолщением КИМ в БЦА или ОБА была больше доли мужчин. При этом частота изолированного поражения БЦА также преобладала у женщин старшей возрастной группы. Что касается распространенности атеросклероза с формированием АСБ, то его частота была выше у мужчин, при этом у них чаще встречалось поражение сонных артерий, изолированное поражение ОБА и сочетанное поражение БЦА и ОБА. Выявлена отчетливая тенденция к увеличению тяжести атеросклеротического поражения с возрастом, как у мужчин, так и у женщин. Изолированный атеросклероз БЦА с формированием АСБ при интактных ОБА встречался в 25,8%, тогда как поражение артерий нижних конечностей при интактных БЦА отмечались реже – у 9,6% лиц. Сочетанное поражение артерий головы и шеи и бедренных артерий отмечалось в 23,6% случаев. При распространенных атеросклеротических изменениях чаще всего наблюдались следующие варианты по степени выраженности: в 9,0% утолщение КИМ сонных артерий с АСБ в ОБА, в 14,6% – АСБ в обоих сосудистых бассейнах, причем как у мужчин, так и у женщин частота подобного поражения увеличивалась с возрастом. Стеноз БЦА или ОБА более 30% был выявлен у 9,6% обследованных, и частота этих изменений также увеличивалась с возрастом у лиц обоего пола. Следует отметить 2 случая стеноза левой подключичной артерии с формированием стил-синдрома и один случай окклюзии позвоночной артерии, два стеноза внутренней сонной артерии более чем на 60%. В остальных наблюдениях степень стеноза БЦА не превышала 50%.

При количественной оценке отягощенности ФР отличий между мужчинами и женщинами в разных возрастных группах выявлено не было. С возрастом количество факторов риска увеличивалось, и в среднем для исследуемой популяции составило 3,4 (рис. 1).

При сравнении доли лиц в зависимости от количества ФР в разные возрастные декады (до и после 50 лет) выявлены значимые различия в их распределении ($p < 0,001$). В возрастной группе от 40 до 49 лет преобладали лица с тремя факторами риска, у лиц старше 50 лет наиболее часто выявлялось сочетание шести факторов риска и доля лиц, обремененных семью и более факторами риска, возрастала в 3 раза по сравнению с более молодой группой (рис. 2).

В целом в исследуемой популяции в изолированном виде факторы риска встречались в 8,51% случаев и около 2/3 обследованных имели сочетание от 2 до 5 факторов. Среди изолированных факторов риска преобладали дислипидемия и АГ. Сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, окклюзирующие сосудистые заболевания нижних конечностей, инсульт и ТИА) чаще развивались у лиц с четырьмя и более факторами риска. У лиц, страдающих СД, одновременно определялось уже семь и более факторов риска. При оценке метаболического синдрома его распространенность составила 21,5%. В возрасте 40–59 лет распространенность метаболического синдрома преобладала у мужчин (27%

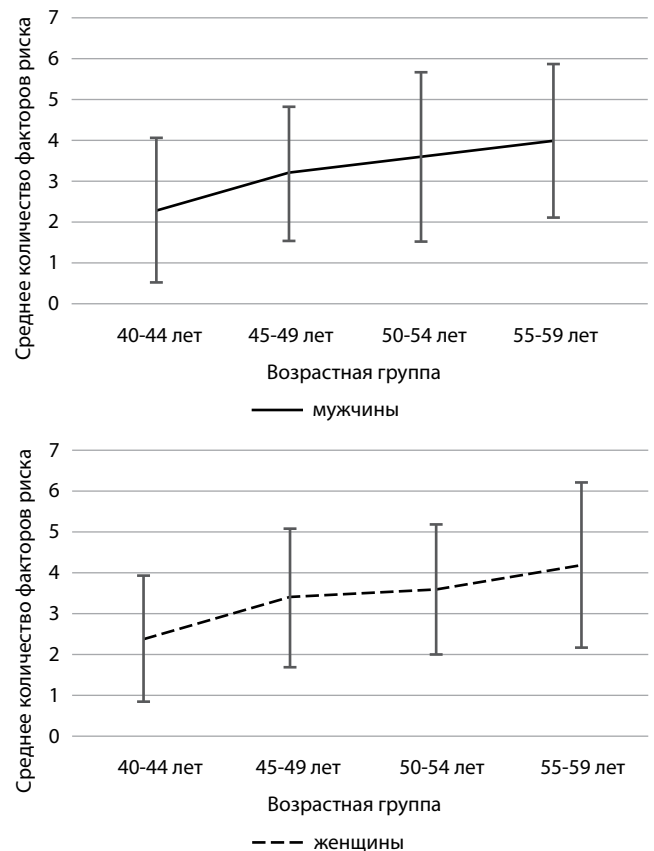


рис. 1: Среднее количество факторов риска ЦВЗ в исследуемой популяции (среднее±стандартное отклонение).

у мужчин и 12% у женщин), однако у женщин старше 50 лет показатель увеличивался в 2,5 раза и достигал более высоких значений по сравнению с мужчинами (28% мужчин и 34% у женщин).

Дополнительно была проведена оценка популяционной выборки по шкалам суммарного сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска (SCORE, Рискометр™ инсульта). Обследованные по шкале SCORE были стратифицированы на группы очень высокого (>15%), очень высокого-высокого (10–14%), высокого (5–9%), высокого-умеренного (3–4%), умеренного (2%), умеренного-низкого (1%) и низкого риска (<1%). По результатам шкалы SCORE в группах очень высокого и высокого риска оказалось только 8,6% лиц в возрасте 40–59 лет. При использовании аналогичного принципа стратификации Рискометр™ инсульта в той же выборке

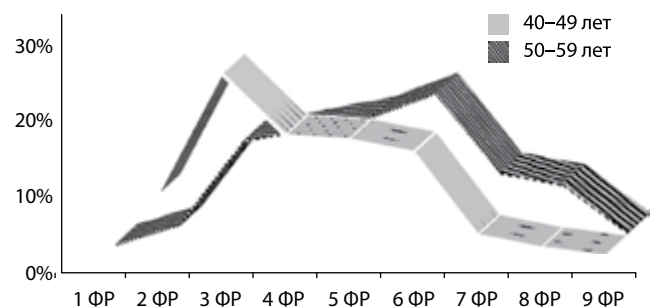


рис. 2: Доля лиц с факторами риска в исследуемой популяции до и после 50 лет.

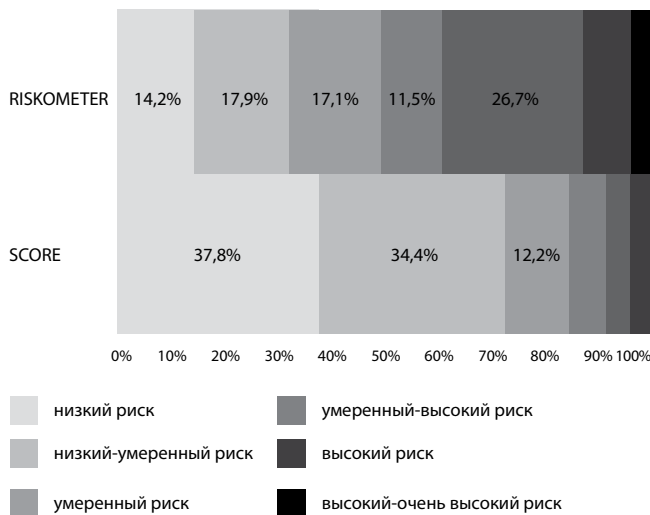


рис. 3: Оценка исследуемой популяции по комплексным шкалам оценки сердечно-сосудистого риска (SCORE) и оценки риска развития ЦВЗ (инсульта)(Stroke Riskometer).

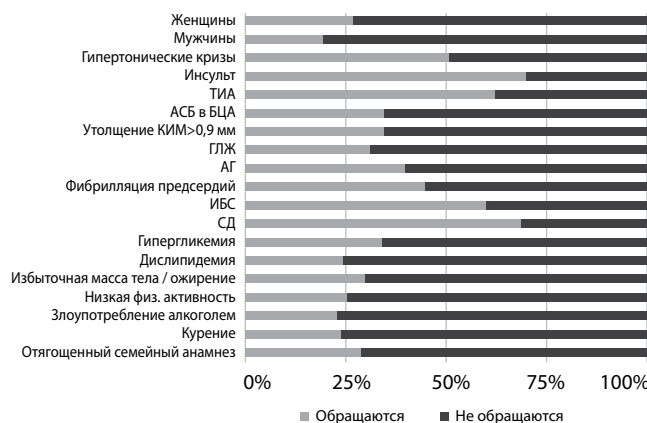


рис. 4: Обращаемость населения в поликлинику при наличии ФР.

выявил значительно больший процент людей с высоким и очень высоким риском развития инсульта – 39,3% (рис. 3).

Применение Рискометра™ инсульта позволило оценить средние значения 10-летнего риска развития инсульта, как в абсолютных, так и в относительных величинах. Показатели абсолютного риска развития инсульта составили 4,6% и 4,7% для мужчин и женщин соответственно. При этом относительный риск возникновения инсульта по сравнению с лицами такого же возраста и пола, но не имеющими факторов риска, определяемый данной шкалой, превышал таковой у лиц с отсутствием ФР в 3 раза (2,9 и 3,1 у мужчин и женщин соответственно).

Учитывая сильную зависимость как эпидемиологических показателей, так и эффективности профилактической работы поликлиники от уровня обращаемости населения за медицинской помощью, мы провели углубленное исследование. Группа лиц, посещающих поликлинику в связи с БСК, составила всего 86 человек (23%).

Проводился анализ того, какая часть лиц 40–59 лет с тем или иным фактором риска самостоятельно обращается

в поликлинику по поводу БСК (рис. 4). Результаты показывают, что больше половины лиц с факторами риска не попадает в поле зрения лечебно-профилактического учреждения и, следовательно, не может быть вовлечена в лечебно-профилактические мероприятия.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить высокую распространенность ФР ЦВЗ в популяции 40–59 лет и увеличение с возрастом отягощенности населения ФР. Все основные модифицируемые факторы риска имеют четкие возрастные тренды (до и после 50 лет) как у мужчин, так и у женщин, сохраняя во многом сходный прирост показателей. Переход к следующему десятилетию сопровождается у мужчин и женщин увеличением распространенности каждого отдельного фактора риска и повышением практически в 2 раза среднего количества факторов риска после 50 лет.

К основным популяционным факторам риска относятся АГ и атеросклероз, которые патогенетически связаны с развитием большинства острых и хронических форм ЦВЗ [12]. По результатам нашего исследования, установлена распространенность АГ, особенности распределения разных уровней АД, эффективность его медикаментозного контроля, изменения комплекса интима-медиа, распространенность атеросклеротического процесса и его возрастной тренд в исследованной популяции. В целом полученные нами показатели распространенности основных ФР соответствуют результатам отечественных [16] и зарубежных исследователей [17–19].

У лиц в возрасте 40–59 лет выявлена широкая распространенность АГ как у мужчин (48%), так и у женщин (45%). Подобные данные с некоторым преобладанием повышенного АД у мужчин наблюдаются во многих отечественных исследованиях [13, 14]. Отчетливый возрастной тренд по увеличению распространенности и тяжести АД (степень и частота гипертонических кризов) отмечается в равной степени у мужчин и женщин. С возрастом существенно сокращается доля лиц с оптимальным и нормальным АД.

Хорошо известно, что по мере повышения АД риск развития ЦВЗ возрастает. Эффективность контроля АД на популяционном уровне по-прежнему представляет серьезную проблему. Только треть обследованных принимают антигипертензивные препараты и, в свою очередь, только каждому третьему из них вновь удается достичь целевого уровня АД.

Утолщение КИМ в БЦА и ОБА более 0,9 мм имеет достаточно широкое распространение в исследованной популяции (45% у мужчин и 66% у женщин). Средний прирост толщины КИМ и размеров АСБ в БЦА и ОБА от первой ко второй декаде у лиц в возрасте 40–59 лет составляет около 30%. В каждом третьем случае независимо от возраста и пола встречается изменение КИМ в общих сонных и внутренних сонных артериях. Однако гемодинамически значимые стенозы общих и внутренних сонных артерий наблюдаются достаточно редко.

Распространенность метаболического синдрома в возрасте 40–59 лет, выявляемого при одновременном наличии четырех взаимосвязанных факторов риска (АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе) и ускоряющего развитие ЦВЗ [15], составила

21,5%. Необходимо отметить, что женщины 40–49 лет, начиная с более выгодных стартовых позиций по сравнению с мужчинами в отношении распространенности метаболического синдрома, после 50 лет опережают мужчин по этому показателю, что, возможно, объясняется происходящими у них возрастными гормональными изменениями.

Проведенное исследование подтвердило широкое распространение курения и низкой физической активности российской популяции.

Надо отметить, что по-прежнему население России недостаточно бережно относится к своему здоровью. Две трети лиц с большинством факторов риска не обращаются в поликлинику по поводу БСК. Очевидно, вероятность своевременного начала среди них лечебно-профилактических мероприятий крайне мала. Чаще обращаются за медицинской помощью лица с более выраженной клинической симптоматикой. Но при этом под наблюдением поликлиники находятся только 40% больных с АГ и 60% больных с ИБС. Пациенты с СД наиболее привержены к посещению поликлиники (68%), по-видимому, из-за необходимости выписывать льготные лекарства. Однако проводимая терапия у большинства из них требует коррекции.

Раннее выявление факторов риска и воздействие на них – основа профилактики ЦВЗ. Особую роль в определении риска и профилактике ЦВЗ могут играть шкалы комплексной оценки риска. Современные шкалы позволяют оценить суммарный риск развития заболевания, осложнения или исхода. Суммарный сердечно-сосудистый риск – это обобщенное значение сочетания тех или иных факторов риска, показывающее уровень прогнозируемого риска развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, выраженный в процентах. В данном исследовании проведено определение суммарного риска по шкалам фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых/цереброваскулярных событий у мужчин и женщин неорганизованной трудоспособной популяции 40–59 лет Москвы.

Следует отметить, что оценка риска фатальных событий, как, например, 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, выявила в 8,6% случаев очень высокий и высокий риски у лиц 40–59 лет. В то же время шкала оценки риска развития инсульта, Рискометр™ инсульта, привлекает внимание к большей доле пациентов (около 40%) с высоким и очень высоким риском развития инсульта. Рискометр™ инсульта позволяет точнее оценить истинные размеры проблемы, которые необходимо учитывать при реализации лечебно-профилактических мероприятий на амбулаторном уровне.

References

1. Mendis S., Puska P., Norrving B., eds. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011; 164. ISBN: 978 92 4 156437 3.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 2012; 380 (9859): 2095–2128. PMID: 23245604. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

Алгоритм Рискометра™ инсульта сопоставим с Фремингемской шкалой и методикой QSTROKE, созданными ранее для оценки риска инсульта, но значительно более прост в применении. Большим достоинством Рискометра является возможность использовать шкалу не только в амбулаторном кабинете учреждений первичного звена здравоохранения, но и индивидуально каждым пациентом в домашних условиях, просто загрузив ее в любой смартфон, работающий на самых распространенных операционных системах в мире – Android и iOS. Информация, необходимая для осуществления оценки риска с помощью этого приложения (программы), не требует лабораторных исследований, таких как результаты анализа крови и многих других. Необходимо подчеркнуть, что важным дополнительным профилактическим приемом является использование двух подходов к расчету риска инсульта – расчет абсолютного и относительного риска. При низком абсолютном риске относительный риск инсульта может быть повышен в несколько раз, что позволяет обратить внимание на проблему как пациента, так и врача. По окончании тестирования с помощью Рискометра можно получить рекомендации по изменению образа жизни и мероприятиям по контролю имеющихся факторов риска, что, несомненно, приближает профилактические мероприятия первичного звена к пациенту.

Таким образом, у трудоспособного населения мегаполиса (Москва) в возрасте 40–59 лет наблюдается широкая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Лидирующие позиции занимают АГ, дислипидемия, низкая физическая активность и изменения КИМ. Наблюдается достаточно частое формирование атеросклеротических бляшек в БЦА и/или ОБА, однако гемодинамически значимые стенозы встречаются редко.

Полученные данные указывают на необходимость продолжения постоянной активной информационно-образовательной работы среди всего населения и совершенствования системы выявления и диспансерного наблюдения за лицами с факторами риска. При этом особое внимание следует уделять категории среднего трудоспособного возраста, у которых первый значимый скачок в росте распространенности факторов риска развития ЦВЗ происходит при переходе 50-летнего рубежа на фоне низкой обращаемости к врачам и недооценке накапливающихся факторов риска. Для решения поставленных задач использование новейшей суммарной шкалы расчета риска развития инсульта – «Рискометр™ инсульта» – является оптимальным, поскольку обладает рядом несомненных преимуществ по сравнению с другими современными шкалами.

3. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistyx zabolovaniy golovnogogo mozga. [Clinical guidelines for the early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. M.: MEDpress-inform, 2015; 380 p. ISBN 978-5-00030-244-6 (In Russ).
4. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J., eds. Cardiovascular Survey Methods. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1982. ISBN 978 92 4 156437 3.

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987–1003. PMID 12788299 DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
6. Parmar P., Krishnamurthi R., Ikram M.A. et al. The Stroke Riskometer(TM) App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2015; 10 (2): 231–244. PMID: 25491651 DOI: 10.1111/ijss.12411.
7. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hoffman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437. PMID: 9315528
8. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23 (1): 75–80. PMID: 17108679 DOI: 10.1159/000097034.
9. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines]. *Kardiologicheskii vestnik.* 2015; 1 (10): 3–30 (In Russ).
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013, 31 (7): 1281–357. PMID: 23817082 DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
11. Krasovskiy K.S. [The prevalence of smoking among adults in the Russian Federation]. *Kontrol' nad tabakom i obshchestvennoe zdorov'e v Vostochnoy Evrope* 2011; 1 (11): 61–63 (In Russ).
12. Vereshagin N.V., Suslina Z.A., Piradov M.A. [Principles of diagnosis and treatment of patients with acute ischemic stroke]. *Nervnye bolezni* 2002; 1: 8–14 (In Russ).
13. Chazova I.E., Oshchepkova E.V. [The results of implementation of the Federal target program for the prevention and treatment of arterial hypertension in Russia in 2002–2012]. *Vestn. Ros. akademii meditsinskih nauk.* 2013; 2: 4–11. DOI: 10.15690/vramn.v68i2.542 (In Russ).
14. Varlamova T.A., Popova N.A., Naumova V.V. et al. [The results of 10 years of monitoring trends of CVD risk factors and their determinants (MONICA project), among the adult population of Moscow]. In: *Nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Aktual'nye problemy profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy"*. Materialy [Research and practice conference "Current issues in noncommunicable disease prevention". Proceedings]. Moscow; 1995 (In Russ).
15. Tanashyan M.M., Ionova V.G., Orlov S.V. et al. [Chronic cerebrovascular diseases, metabolic syndrome and the status of hemorrheological and hemostatic systems]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2010; 10(82): 19–24. PMID: 21341458 (In Russ).
16. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. [Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension]. *Kardiologiya* 2014; 54 (10): 4–12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12 (In Russ).
17. Kuklina E.V., Carroll M.D., Shaw K.M. et al. Trends in high LDL cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and dietary saturated-fat intake: United States, 1976–2010. *NCHS Data Brief* 2013; 117: 1–8. PMID: 23759124.
18. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289 (18): 2363–9. PMID: 12746359 DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.
19. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213–20. PMID: 24966695 DOI: 10.2147/CLEP.S47385.

Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study

E.V. Gnedovskaya, M.A. Kravchenko, M.E. Prokopovich, O.S. Andreeva, D.V. Sergeev, E.V. Oshchepkova, Yu.Ya. Varakin, M.A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Keywords: risk factors, cerebrovascular disorders, atherosclerosis, hypertension, epidemiology, Stroke Riskometer

Introduction. Circulatory system diseases and cerebrovascular disorders are among the principal causes of morbidity and mortality in the Russian Federation. Updated information on prevalence and structure of the risk factors is needed to elaborate population-wide prevention measures.

The aim is to assess the prevalence of the risk factors for cerebrovascular disorders in the working-age population of capital city residents and stratification of subjects into the risk groups using clinical scales for comprehensive evaluation.

Materials and methods. Thorough screening of the open population aged 40–59 was carried out at one outpatient medical service facility in Moscow in 2011–2012: 376 subjects (156 men, 220 women). The analysis took into account gender and age-related differences (in the age groups of 49–49 and 50–59-year-old adults).

Results. We obtained the data on prevalence of the major risk factors of cerebrovascular disorders, men/women (%): family history – 38.5/55.9, smoking 40.4/25.9, low physical activity – 48.4/49.5, class 1 obesity – 21.8/21.4, class 2 and 3 obesity –

6.4/12.7, elevated serum cholesterol levels – 32.7/43.2, elevated serum triglyceride levels – 23.1/15.0, hypertension – 48.1/45.0, type 2 diabetes – 3.8/2.7, increased intima-media thickness in the carotid and femoral arteries – 44.9/65.9, atherosclerotic plaques of any localization (carotid and/or femoral arteries) 62.8/40.5, and >30% atherosclerotic stenosis of any localization – 12.2/7.7. Prevalence of the risk factors in the population and, in some cases, their severity increased with age (before and after age 50) up to 1.5–2 fold. When using SCORE and Stroke Riskometer™ tools for stratification, 8.6% and 39.3% subjects fell into the high-risk groups, respectively.

Conclusion. Working-age capital city residents in the 40–59 years cohort show high prevalence of risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disorders with the first significant rise of prevalence after reaching a 50-year age border; hypertension, low physical activity and increased intima-media thickness hold leading positions. The newest Stroke Riskometer™ appears to be the most relevant tool for the risk assessing as it has a variety of undoubted advantages compared to other clinical instruments.

Контактный адрес: Гнедовская Елена Владимировна – канд. мед. наук, зам. директора по научно-организационной работе и развитию ФГБНУ НЦН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: + 7 (495) 490 25 02; e-mail: gnedovskaya@mail.ru;

Кравченко М.А. – ст. науч. сотр. лаборатории ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН;

Прокопович М.Е. – врач-невролог неврол. отд. многопрофильного клинико-диагностич. центра ФГБНУ НЦН;

Андреева О.С. – врач-невролог научно-консультативного отд. с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН;

Сергеев Д.В. – врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН;

Ощепкова Е.В. – рук. отд. координации и мониторинга научных программ, рук. отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ;

Варакин Ю. Я. – гл. науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН, академик РАН.

Особенности сенсорно-моторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями при болезни Паркинсона

О.А. Аленикова, С.А. Лихачев, Т.В. Свинковская

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Белоруссия)

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется не только двигательными симптомами, но и целым рядом немоторных нарушений: сенсорных, вегетативных, психоэмоциональных.

Цель работы. Изучение состояния соматосенсорной системы и сенсорно-моторной интеграции у пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями (ЛИД).

Материалы и методы. Обследовано 52 пациента с ЛИД при БП в стадии 3–4 по функциональной шкале Хен–Яра и 29 пациентов без дискинезий. Исследовались соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) и мигательный рефлекс (МР).

Результаты. ЛИД при БП встречались достоверно чаще у женщин. Различия по продолжительности заболевания и длительности приема леводопы между пациентами без дискинезий и с ЛИД отсутствовали. В группе пациентов с ЛИД исследование МР показало повышение рефлекторной возбудимости на стволовом уровне. Выявленное ускорение прохождения сигнала от уровня продолговатого мозга к коре, по данным ССВП, у данной категории больных указывает на повышение рефлекторной возбудимости на спинально-стволовом, таламическом и кортикальном уровнях. Между двумя группами пациентов установлены значимые различия в проведении сенсорной информации. Так, у лиц с ЛИД латентное время N20 составило 20 (19,6; 21,3) мс, P18 – 16,0 (15,1; 16,6) мс, N13 – 13,7 (13,1; 14,8) мс и было достоверно короче, чем в группе пациентов без ЛИД, где латентность N20 – 20,9 (20; 21,4) мс, P18 – 16,9 (16,2; 17,6) и N13 – 14,2 (13,5; 15,2) мс.

Заключение. Можно предположить, что выявленные изменения в параметрах МР и ССВП у пациентов с ЛИД генетически детерминированы. Объективизация этих нарушений на самых ранних стадиях заболевания может помочь оценить их роль в качестве предикторных факторов развития ЛИД, учет которых позволит выбрать правильную тактику лечения и снизить риск осложнений медикаментозной терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированные дискинезии, мигательный рефлекс, соматосенсорные вызванные потенциалы, сенсорно-моторная интеграция.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) уже давно рассматривается как системное, комплексное заболевание, при котором, помимо двигательных симптомов, имеется целый ряд сенсорных, вегетативных, психоэмоциональных, когнитивных и других немоторных нарушений. При этом большое внимание в последнее время стали уделять сенсорной дисфункции, поскольку нарушения в сенсорных системах не только отягощают течение БП, но вносят также немалый вклад в развитие двигательной дисфункции в процессе развития нейродегенеративного процесса. Некоторые сенсорные нарушения, подобно двигательным расстройствам, подвержены флуктуациям, как, например, усиление центрального болевого синдрома или возникновение болезненных дистонических гиперкинезов в периоды «выключения», что создает большие сложности в лечении пациентов [1]. Другой важной проблемой, связанной с побочными эффектами леводопы, является развитие леводопа-индуцированных дискинезий (ЛИД) [2]. Известно, что ЛИД в ряде случаев могут возникать уже в первые годы лечения БП, в других же случаях такие дискинезии не появляются даже

спустя 10 лет и более от начала приема леводопы в достаточных больших суточных дозах, причем у этих пациентов могут наблюдаться отчетливые моторные флуктуации [3, 4].

ЛИД имеют негативное влияние на качество жизни и значительно отягощают течение БП. Они классифицируются в соответствии с феноменологией (двигательным «рисунком») и временем появления относительно приема очередной дозы леводопы [5, 6]. Дискинезии пика дозы чаще вовлекают верхние конечности, имеют хореический фенотип и, как правило, безболезненны. Если дискинезии прослеживаются в течение всего периода «включения», их называют «дискинезиями лечебного плато». Двухфазные дискинезии возникают в начале и конце действия леводопы и коррелируют с подъемом и снижением концентрации препарата в плазме крови. Двухфазные дискинезии развиваются преимущественно в нижних конечностях и имеют тенденцию быть дистоническими или баллистическими. Часто вовлекаются стопы на стороне преобладания клинических симптомов БП. Типичным примером двухфазных дискинезий является болезненная экстензия I пальца стопы. Также дистонии могут возникать, когда концентрация

леводопы в крови падает ниже критического порога. Эти дистонии периода «выключения» чаще проявляются патологической установкой туловища, шеи, гиперкинезом мышц лица или генерализованным гиперкинезом. Существуют также «пароксизмальные» непредсказуемые дискинезии, которые появляются в любое время, вне связи с периодами лечебного эффекта леводопы. Часто ЛИД у одного и того же пациента существуют в виде комбинации хореических и дистонических паттернов, дискинезий пика дозы и двухфазной дискинезии и т.д. [7, 8].

Точный патогенез ЛИД до конца не установлен. Считается, что в возникновении ЛИД задействованы пресинаптические и постсинаптические дофаминергические механизмы, которые совместно с экстрадофаминовыми факторами способствуют сенситизации мозга к дофаминергическим препаратам в процессе медикаментозного лечения [2]. При этом происходят специфические изменения рецепторов к дофамину и другим нейротрансмиттерам. Это, в свою очередь, способствует возникновению гиперактивности прямого стриопаллидарного пути, что приводит к нарушению «фильтрующей» функции стриатума и растормаживанию таламокортикальных нейронов [6, 9–12]. Нужно отметить, что в механизмах развития ЛИД прослеживается определенная схожесть с патофизиологией хореических и ряда дистонических гиперкинезов, включая дисбаланс прямого и непрямого стриопаллидарных путей при интеграции и фокусировке сенсорных сигналов [13–17]. Эту функцию выполняют базальные ганглии, производя в процессе получения сенсорной информации тонкую настройку движений и реализуя сенсорно-моторную интеграцию [18, 19]. На основании вышесказанного можно предположить существование различий в соматосенсорных процессах между больными БП с ЛИД и пациентами, у которых отсутствуют дискинезии на фоне длительного приема леводопы.

Дисбаланс между прямым и непрямым стриопаллидарными путями, возникающий вследствие сбоев в функционировании базальных ганглиев, неизбежно приводит к изменению активности стволовых центров и, следовательно, к изменению ряда рефлексов на уровне ствола головного мозга. Одним из них является мигательный рефлекс (МР), включающий олиго- и полисинаптические рефлекторные дуги. При графической регистрации МР выявляются ранний компонент R1 на стороне стимуляции и поздние ипсил- и контралатеральные компоненты R2. Установлено, что параметры МР зависят не только от анатомической целостности его рефлекторных дуг, но во многом также определяются модулирующими влияниями со стороны вышестоящих образований ЦНС [20], в т.ч. задействованных в болевом восприятии. Поэтому амплитудные и временные параметры МР могут отражать супrasegmentарные влияния и процессы сенсорно-моторной интеграции при различных неврологических заболеваниях.

Целью работы явилось изучение состояния соматосенсорной системы и сенсорно-моторной интеграции у пациентов с ЛИД при БП.

Материалы и методы

Проведено обследование 81 пациента с БП в возрасте от 40 до 70 лет, находящихся в стадии 3–4 по функциональной шкале Хен–Яра и принимающих препараты леводопы более одного года. Пациенты были разделены на две группы: в группу 1 группу вошли 29 больных, у которых отсут-

ствовали ЛИД на протяжении заболевания, в группу 2 – 52 пациента с ЛИД, представленные хореическим или смешанным (хореический и дистонический) гиперкинезом. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $61,28 \pm 1,33$ лет, продолжительность заболевания – $8,82 \pm 1,15$ лет, продолжительность приема леводопы – $6,24 \pm 0,52$ лет. Средний возраст пациентов 2-й группы был несколько меньше – $55,1 \pm 1,27$ лет, но без статистически значимых различий с 1-й группой. Продолжительность заболевания ($9,97 \pm 0,73$ лет) и длительность приема леводопы ($7,12 \pm 0,55$ лет) у пациентов 2-й группы также достоверно не отличались от таковых в 1-й группе. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп.

Проводился анализ анамнестических и клинических данных, применялась также шкала качества жизни при БП (PDQ-39). Нейрофизиологическое обследование включало применение метода соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и исследование мигательного рефлекса (МР). Анализировались ответы ССВП с верхних конечностей при биполярной стимуляции срединного нерва. Исследование МР проводили с применением двухканальной системы со стимуляцией области точки выхода I ветви тройничного нерва электрическими импульсами 20 мА с каждой стороны (аппаратный комплекс Nikolet Biomedical, США, сессия VIKING). При исследовании МР оценивалась выраженность болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время нанесения электрической стимуляции.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0»; применялись как параметрические, так и непараметрические методы анализа. Различия между двумя независимыми группами с распределением, отличным от нормального, устанавливали с помощью двухстороннего критерия Манна–Уитни, для сравнения парных наблюдений применяли тест Вилкоксона. Различия между качественными данными оценивались при помощи критерия χ^2 .

Результаты

Обращает на себя внимание, что подавляющее большинство пациентов 1-й группы – мужчины (21 из 29), тогда как во 2-й группе статистически значимо преобладали лица женского пола (36 из 52), $\chi^2=13,01$; $p=0,0003$. Во 2-й группе обследуемых ЛИД представлены следующим образом: хореические гиперкинезы пика дозы выявлялись у 35 человек (67,3%), смешанный (хореический и дистонический) гиперкинез выявлялся у 17 (32,8%) обследуемых на протяжении всего периода «включения» (дискинезии лечебного плато).

При оценке качества жизни у пациентов обеих групп было установлено, что этот показатель у лиц с ЛИД меняется в значительно большей степени. Сумма баллов по шкале PDQ во 2-й группе составила 74 (58; 97), тогда как в 1-й – 52 (34; 74); $Z=3,29$; $p=0,0097$.

При сборе анамнестических сведений был проведен анализ болевого синдрома у обследуемых пациентов. Существование нескольких типов болевых расстройств при БП с разными патогенетическими механизмами (скелетномышечная, дистоническая, центральная боль и т.д.), нередко сочетающимися у одного и того же больного, вызывают большие трудности их интерпретации. Наличие болевого синдрома мы фиксировали в том случае, если при актив-

ном расспросе пациент указывал на существование у него постоянных или периодических ничем не объяснимых и/или не диагностированных болевых феноменов и сенестопатий в виде чувства дискомфорта, жжения, выкручивания и других неприятных ощущений в различных областях тела. При этом не учитывались боли в суставах и вертеброгенные болевые синдромы. У большинства обследованных пациентов боли или неприятные ощущения локализовались в конечностях с преобладанием на стороне более выраженного моторного дефекта. Во 2-й группе пациентов болевые расстройства выявлялись статистически значимо чаще, чем в 1-й группе, – соответственно 28 (53,4%) и 9 (31%) больных, $\chi^2=3,9$; $p=0,04$.

При исследовании параметров МР у пациентов с ЛИД латентные периоды ранних и поздних компонентов МР были короче (как на стороне преобладания клинической симптоматики, так и на противоположной стороне) по сравнению с пациентами без дискинезий. Наибольшие различия между обследуемыми группами были получены для латентности ипсилатерального R2-компонента при проведении стимуляции с обеих сторон. Вместе с тем различия между группами по амплитуде ранних и поздних компонентов МР отсутствовали (табл. 1).

Относительное увеличение латентностей компонентов МР в 1-й группе может свидетельствовать о наклонности к замедлению прохождения сигнала в дугах МР у пациентов без ЛИД по сравнению с лицами, у которых течение заболевания осложнялось лекарственными дискинезиями.

Необходимо отметить, что изменение параметров МР не является специфическим симптомом, указывающим на конкретную патологию нервной системы. В проведенных ранее нами исследованиях были обнаружены изменения латентного периода и амплитуды компонентов МР, зависящие от периода моторных флюктуаций, но их динамика у разных пациентов была различной. Это позволило нам выделить три типа изменений параметров МР в периодах «включения» и «выключения» [21]. Тип 1 характеризуется тенденцией к гипервозбудимости (укорочение латентности и увеличение амплитуд R1 и R2 компонентов) в период «выключения» по сравнению с периодом «включения»;

тип 2 отличается тем, что параметры МР практически не зависят от периода моторных флюктуаций; тип 3 характеризуется удлинением латентности при значительном снижении амплитуды R1 и R2 компонентов в период «выключения». У пациентов с вариабельностью параметров МР в периоды «включения» и «выключения» также отмечались и различия по интенсивности тактильного восприятия электрической стимуляции, при неизменной силе стимуляции 20 мА. При этом у одного и того же больного в момент, когда регистрировался МР с высокими значениями амплитуд ранних и/или поздних компонентов, наносимый стимул ощущался намного болезненней, чем в момент снижения амплитуды R1 и R2. Эти данные позволили говорить о существовании определенной зависимости параметров МР от порога болевой чувствительности, а также подтвердили наличие флюктуаций в болевом восприятии [21].

Опираясь на результаты указанных исследований, мы провели оценку динамики параметров МР в периоды «включения» и «выключения» в обеих обследуемых группах. Оказалось, что в группе больных без ЛИД чаще встречался 1-й тип изменения параметров МР – у 9 (42,85%) из 21 обследуемых: у данной категории пациентов в периоде «выключения» амплитуда R2 ипси- и контралатеральных компонентов была достоверно выше, чем в периоде «включения» (табл. 2), интенсивность болевого восприятия электрической стимуляции по ВАШ в динамике составила в периоде «включения» 3 (2; 4) балла, а в периоде «выключения» – 6,0 (4; 7) баллов. В данной группе пациентов 2-й тип изменения параметров МР наблюдался у 7 (33,3%) и 3-й тип – у 5 (23,8%) пациентов.

У пациентов с ЛИД чаще всего обнаруживался 2-й тип изменения параметров МР – 19 человек (82,6%) из 23 обследуемых. При этом интенсивность болевого восприятия электрической стимуляции по ВАШ была относительно высокой и практически не изменялась в динамике: в периоде «включения» – 5 (3; 6) баллов и в периоде «выключения» – 5 (4; 7) баллов. Отсутствие существенной динамики параметров МР между фазами действия леводопы у больных с ЛИД может косвенно указывать на то, что у данной категории пациентов состояние процессов сенсорно-моторной интеграции в меньшей степени подвержено флюк-

таблица 1: Параметры мигательного рефлекса в обследованных группах.

Параметры МР	СПКС		ПР		Контрольная группа
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Лат. R1 ипс. (ms)	11,8 (10,8; 12,5)	11,0 (10,2; 12,1)	11,7 (10,5; 12,4)	11,4 (11,2; 12,4) 11,3 (10,5; 11,9)	
Лат. R2 ипс. (ms)	35,0 (30,5; 37,1)	29,1 (27,2; 36,1)	35,9 (34,0; 36,7)	31,3 (30; 33,7)	33,3 (27,5; 38,1)
	Z=2,31; p=0,02*		Z=4,029; p=0,0005*		
Лат. R2 контр. (ms)	33,0 (26,7; 36,8)	31,2 (28,4; 36,9)	32,3 (31,4; 37,6)	31,1 (27,5; 35,7) 32,8 (27,3; 38)	
A R1 ипс. (mA)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 ипс. (mA)	0,2 (0,0; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,1; 0,5)	0,4 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)
A R2 контр. (mA)	0,1 (0,0; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3) 0,1 (0,0; 0,2)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,5)	

Примечание: СПКС – сторона преобладания клинических симптомов; ПР – противоположная сторона; лат. – латентность, ипс. – ипсилатерально, контр. – контралатерально; * – Mann-Whitney U test; A – амплитуда; ms – миллисекунды; mA – миллиампер.

таблица 2: Динамика параметров мигательного рефлекса в периоды моторных флюктуаций.

Параметры МР	Период «выключения»		Период «включения»	
	СПКС	ПР	СПКС	ПР
	1-я группа			
Лат. R1 исп.	12,5 (12; 12,9)	12,2 (11; 12,5)	12,5 (12,1; 12,7)	12,2 (10,9; 12,5)
Лат. R2 исп.	34,8 (27; 37,1)	35 (33; 37,4)	34,8 (29; 37,5)	35,9 (34; 37,3)
Лат. R2 контр. 31 (30,7; 37,3)	34 (32; 35,2)	31,2 (30,2; 37,9)	35,5 (31,5; 35,7)	
A R1 исп.	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)
A R2 исп.	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,1; 0,7)	0,1 (0,0; 0,2)*	0,1 (0,0; 0,4)**
A R2 контр.	0,2 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4) 0,1 (0,0; 0,2)*	0,1 (0,0; 0,1)**	
2-я группа				
Лат. R1 исп.	11,7 (11; 12)	11,2 (10; 12,1)	11,5 (10,6; 11,7)	11,5 (10,8; 12,1)
Лат. R2 исп.	32,0 (29,5; 37,2)	31,2 (28,9; 34,9)	33,7 (31,7; 39,1)	32,0 (27,5; 35,8)
Лат. R2 контр.	31,0 (27,5; 36)	32,3 (27,5; 36,4) 31,1 (26,5; 36,3)	32,8 (24,5; 36,9)	
A R1 исп.	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,5)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 исп.	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)
A R2 контр.	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,0; 0,5)	0,3 (0,1; 0,5)	0,2 (0,0; 0,3)

Примечание: * – $p \leq 0,003$; ** – $p \leq 0,001$ при сравнении параметров с периодом «выключения». Другие обозначения – как в таб. 1.

таблица 3: Параметры ССВП в обследованных группах.

Параметры ССВП	Контрольная группа	СПКС		ПР	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лат. N20	19,7 (19,3; 21,2)	20,9 (20,0; 21,4)	20,0 (19,6; 21,1)	20,7 (19,4; 21,4)	19,6 (19,1; 21,4)
		Z=2,07; $p=0,037^*$		Z=2,01; $p=0,04^*$	
Лат. P23	22,5 (23,1; 24,3)	23,6 (22,5; 23,9)	23,6 (22,9; 24,3)	23,6 (22,9; 23,8)	23,6 (22,5; 24,7)
Лат. N11	12,3 (11,6; 13,1)	12,4 (11,9; 13,5)	12,4 (11,7; 13,0)	12,6 (11,7; 14,0)	12,2 (11,5; 13,4)
Лат. N13	14,2 (12,9; 14,7)	14,2 (13,5; 15,2)	13,7 (13,1; 14,8)	14,4 (13,7; 15,3)	13,7 (12,8; 14,8)
		Z=2,11; $p=0,034^*$		Z=2,04; $p=0,04^*$	
Лат. P18	16,5 (16,2; 17)	16,9 (16,2; 17,6)	16,0 (15,1; 16,6)	16,9 (15,5; 17,6)	15,7 (15,5; 17,3)
		Z=2,65; $p=0,007^*$			
Лат. P 8	8,26 (7,87; 8,53)	8,64 (7,56; 9,36)	8,28 (7,92; 8,64)	8,64 (7,38; 9,18)	8,1 (7,92; 8,82)
Лат. N9	9,71 (8,74; 10)	10,4 (9,92; 10,8)	10,1 (9,36; 10,7)	10,5 (10,1; 11,2)	9,9 (9,54; 10,6)
A N20-P23	2,3 (1,6; 3,9)	2,55 (1,58; 4,17)	3,35 (2,19; 5,18)	2,73 (1,89; 4,44)	3,9 (2,27; 5,11)
		Z=2,01; $p=0,04^*$		Z=2,01; $p=0,04^*$	
A N13-P18	2,2 (1,4; 3,0)	2,60 (0,87; 3,46)	2,43 (1,87; 3,01)	2,26 (1,72; 2,94)	2,0 (1,45; 2,94)
A P8-N9	4,6 (2,3; 6,2)	3,5 (2,4; 4,56)	4,31 (2,67; 5,9)	3,68 (1,85; 5,12)	5,03 (3,16; 7,78)

Примечание: * – Mann-Whitney U test. Другие обозначения – как в таб. 1.

туациям по сравнению с теми лицами, у которых в клинической картине ЛИД отсутствуют.

При исследовании ССВП было выявлено, что в группе пациентов с ЛИД прохождение сигнала от уровня продолговатого мозга к коре осуществлялось значимо быстрее по сравнению с лицами, у которых лекарственные диски-

незии отсутствовали (табл. 3). В частности, во 2-й группе пациентов латентное время пиков N20 и P18 (активность нейрогенераторов таламуса) и N13 (прохождение импульса через ядра Голля–Бурдаха в продолговатом мозге) было достоверно короче, чем в 1-й группе. В то же время статистически значимых различий между группами по латентному периоду компонента P23 (ответ, генерируемый в пост-

центральной извилине контралатерального полушария) получено не было. Латентное время пиков (P8, N9, N11), характеризующее прохождение афферентного сигнала на периферическом уровне, также имело тенденцию к укорочению у пациентов из 2-й группы. Вместе с тем амплитуда пика N20-P23, указывающая на уровень первичной корковой активации соматосенсорной коры, была достоверно выше в группе пациентов с ЛИД (см. табл. 3).

Обсуждение

Частота возникновения ЛИД при лечении БП, по данным разных авторов, варьирует от 30 до 80% [14]. В их происхождении играют роль два основных фактора: 1) степень дофаминергической нигростриарной недостаточности, которая связана с продолжительностью и выраженностью заболевания; 2) особенности фармакокинетики леводопы, оказывающей прерывистую стимуляцию дофаминергических рецепторов. Совместное взаимодействие этих факторов в конечном итоге приводит к изменению физиологической нейронной активности в стриатопаллидарных путях, лежащей в основе развития ЛИД [6, 9, 22]. Кроме того, известны и дополнительные факторы риска развития ЛИД, такие как значительная продолжительность БП, большая длительность приема и большие суточные дозы леводопы, женский пол, ранний возраст начала заболевания, генетические факторы [3, 23]. Считается, что чем в более раннем возрасте дебютировала БП (и, следовательно, чем больше генетическая составляющая в ее этиологии), тем больше вероятность развития дискинезий при приеме леводопы [24, 25].

В нашем исследовании продолжительность заболевания и длительность приема леводопы у пациентов с ЛИД существенно не отличались от аналогичных параметров у пациентов без ЛИД, но у женщин дискинезии встречались значительно чаще, чем у мужчин. Можно предположить, что особенности состояния лимбико-ретикулярной системы у женщин облегчают развитие ЛИД.

Выявленное укорочение латентных периодов ранних и поздних компонентов МР в группе больных с ЛИД отражает повышение рефлекторной возбудимости на стволовом уровне. Вместе с тем у этой категории пациентов параметры МР практически не изменяются в периоды «включения» и «выключения», как остается неизменным и боле-

вое восприятие наносимой электрической стимуляции по ВАШ, что может косвенно указывать на слабую динамичность процессов переработки сенсорной информации и процессов сенсорно-моторной интеграции под влиянием леводопы.

Анализ параметров ССВП позволил выявить у пациентов с БП нарушения в соматосенсорной системе, заключающиеся в изменениях сложного взаимодействия между ее периферическими, спинальными и церебральными звеньями. Относительное уменьшение времени прохождения сигнала от уровня продолговатого мозга к коре по данным ССВП у больных с ЛИД указывает на повышение рефлекторной возбудимости на спинально-стволовом, таламическом и кортикальном уровнях. Кроме того, повышение уровня корковой активации соматосенсорной коры, которое отражается в увеличении амплитуды N20-P23, может свидетельствовать о склонности к развитию сенситизации на таламокортикальном уровне у пациентов с ЛИД. Выявленные нейрофизиологические особенности, вероятно, обуславливают более частое возникновение различных болевых феноменов и сенестопатий у данной категории лиц.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существовании различий в проведении и переработке сенсорной информации, а также в процессах сенсорно-моторной интеграции между категориями пациентов, у которых развиваются ЛИД в процессе лечения БП, и пациентами, у которых ЛИД отсутствуют. Склонность к ЛИД, а также возникновение их отдельных клинических типов (хореических, дистонических), вероятно, обусловлена генетическими факторами (вариабельность ферментов дофаминового метаболизма, рецепторного аппарата, нейротрофических факторов и др.). Можно предположить, что выявленные нами нейрофизиологические особенности, имеющие свое отражение в параметрах МР и ССВП и свидетельствующие о нарушении баланса прямого и непрямого стриатопаллидарного путей у лиц с ЛИД, также генетически детерминированы. Обнаруживаемые изменения в изучаемых параметрах могут в определенной мере выступать в роли предикторных факторов развития ЛИД, учет которых поможет своевременно скорректировать лечение и избежать (снизить риск) осложнений медикаментозной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

References

- Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G., et al. Pain as a non motor symptom of parkinson disease: evidence from a case-control study. Arch. Neurol. 2008; 65(9): 1191–1194. DOI: 10.1001/archneurol.2008.2.
- Illarionovskiy S.N. [Treatment of Parkinson's disease: possibilities and prospects]. Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum [Neurology and Rheumatology. Supplement to the journal Consilium Medicum]. 2009; 1: 35–40. (In Russ.).
- DelSorbo F., Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. J. Neurol. 2008; 255 [Suppl 4]: 32–41. DOI: 10.1007/s00415-008-4006-5.
- Fabbrini G., Brotchie J.M., Grandas F. et al. Levodopa-Induced Dyskinesias. Mov. Disord. 2007; 22 (10):1379–1389. PMID: 17427940. DOI: 10.1002/mds.21475.
- Guridi J., González-Redondo R., Obeso J.A. Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. Hindawi Publishing Corporation Parkinson's

- Disease. 2012; Article ID 943159. DOI:10.1155/2012/943159.
- Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M. et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. Annals of Neurology. 2000; 47 (4): 22–34. PMID: 10762129.
- Shtok V.N., Fedorova N.V. Parkinson's disease. In: Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. Ekstrapiramidnye rasstroystva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. [Extrapiramidal disorders: diagnosis and treatment Guide]. M.: Moscow. MEDpress-inform, 2002: 87–124 (In Russ.).
- Vidailhet M., Bonnet A.M., Marconi R. The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1999; 14 (Suppl 1): 13–18.
- Albin R. L. The pathophysiology of chorea/ballism and Parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders. 1995; 1 (1): 3–11.
- Bezard E., Brotchie J.M., Gross C.E. Pathophysiology of levodopa-

pa-induced dyskinesia: potential or new therapies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 577–588. PMID: 11484001. DOI: 10.1038/35086062.

11. Gerfen C.R., Engber T.M., Mahan L.C. et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striato-nigral and striatopallidal neurons. *Science.* 1990; 250: 1429–1432. PMID: 2147780.

12. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 677–687. PMID: 16857573. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70521-X.

13. Albin R.L., Young A.B. Somatosensory phenomena in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1988; 3: 343–346. PMID: 2974928. DOI: 10.1002/mds.870030411.

14. Beniczky S., Kéri S., Antal A. Somatosensory evoked potentials correlate with genetics in Huntington's disease. *Neuroreport.* 2002; 3(13): 2295–2298.

15. Boecker H., Ceballos-Baumann A., Bartenstein P. et al. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain.* 1999; 122: 1651–1665. PMID: 10468505.

16. Lefaucheur J.P., Bachoud-Levi A.C., Bourdet C. Clinical relevance of electrophysiological Tests in the assessment of patients with Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17(6): 1294–1301.

17. Yamada T., Rodnitzky R.L., Kameyama S. et al. Alteration of SEP topography in Huntington's patients and their relatives at risk. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 80(4): 251–261. PMID: 1713835.

18. Abbruzzese G., Berardelli A. Sensorimotor integration in movement

disorders. *Mov. Disord.* 2003; 18: 231–240. PMID: 12621626. DOI: 10.1002/mds.10327.

19. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J. Med. Invest.* 2001; 48(3–4): 142–146.

20. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clinical Neurophysiology.* 2005; 116: 2255–2265. PMID: 16005260. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.04.020.

21. Alenikova O.A., Likhachev S.A. [Blink reflex parameters in periods of motor fluctuations in Parkinson's disease]. *Mezhdunarodnyy Nevrologicheskij zhurnal [International Neurological Journal].* 2013; 4 (58): 25–30. (In Russ.).

22. Calabresi P., Filippo M.D., Ghiglieri V., N. et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurology.* 2010; 9 (11): 1106–1117. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70218-0.

23. Zappia M., Annesi G., Nicoletti G. et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 601–605. PMID: 15824260. DOI: 10.1001/archneur.62.4.601

24. Illarionovskin S.N. [Parkinsonism with early onset]. *Nervnye bolezni [Neural Disease].* 2006; 3: 14–20. (In Russ.).

25. Illarionovskin S.N., Zagorovskaya T.B., Markova E.D. et al. Mutation analysis of the parkin gene in Russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Mov. Disord.* 2003; 18: 914–919.

The features of sensorimotor integration in patients with levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease

O.A. Alenikova, S.A. Likhachev, T.V. Svinkovskaya

*Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
the Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

Keywords: Parkinson's disease, levodopa-induced dyskinesias, blink reflex, somatosensory evoked potentials, sensorimotor integration.

Introduction. Parkinson's disease (PD) is characterized not only by motor but also by a number of nonmotor symptoms, such as sensory, vegetative, and psycho-emotional disorders.

Objective. To study the states of the somatosensory system and the sensorimotor integration in patients with levodopa-induced dyskinesia (LID).

Materials and methods. Fifty-two patients with LID associated with PD (Hoehn and Yahr stage III–IV) and 29 patients free of dyskinesia were examined. The somatosensory evoked potentials (SSEPs) and blink reflex (BR) were studied.

Results. LID in PD were observed significantly more often among females than among males. No differences in disease duration and duration of levodopa administration were observed among patients free of dyskinesia and patients with LID. In the group of patients with LID, MRI examination showed increased brainstem reflex excitability. The acceleration of signal passing from the medulla oblongata to the cortex revealed according to the

SSEP data in this group of patients is indicative of the increased reflex excitability at the spinal cord and brainstem, thalamic, and cortical levels. Significant differences in passage of sensory information were found between the two patient groups. Hence, in patients with LID, the latency N20 was 20 (19.6; 21.3) ms; P18, 16.0 (15.1; 16.6) ms; and N13, 13.7 (13.1; 14.8) and was reliably shorter than in the group of patients free of LID, where the latency N20 was 20.9 (20; 21.4) ms; P18, 16.9 (16.2; 17.6); and N13, 14.2 (13.5; 15.2) ms.

Conclusions. The revealed alterations in parameters of blink reflex and SSEPs are hypothetically genetically determined in patients with LID. Objectification of these disorders at the earliest stages of the disease can help in assessing their role as predictor factors for development of LID. Allowance for these factors will make it possible to choose an appropriate treatment strategy and reduce the risk of complications associated with drug therapy.

Контактный адрес: Аленикова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии. 220114 Республика Беларусь, Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24. Тел./факс: +375 17 267-95-16; e-mail: 71alenicovaolga@tut.by;

Лихачев С.А. – рук. неврол. отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

Свинковская Т.В. – врач отд. функциональной диагностики РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Активация аутофагии в периферических моноклеарных клетках при боковом амиотрофическом склерозе

И.А. Кочергин, А.И. Тухватулин, Д.Ю. Логунов, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ (Москва)

Введение. Накопление внутриклеточных белковых агрегатов является одним из ключевых звеньев в патогенезе бокового амиотрофического склероза (БАС). Аутофагия – это сложный процесс, в ходе которого компоненты клетки и органеллы транспортируются внутрь лизосом и подвергаются деградации. Нарушение процессов аутофагии выявлено при различных нейродегенеративных заболеваниях. Изменения аутофагии могут наблюдаться не только в ЦНС, но и в моноклеарных клетках периферической крови (РВМС). Белок LC3 является основным маркером аутофагии.

Цель исследования. Определить содержание белка LC3 в РВМС пациентов с БАС, а также провести анализ взаимосвязи между этим параметром и клиническими характеристиками заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 66 пациентов с достоверным диагнозом БАС и 15 здоровых добровольцев. Всем пациентам был проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр, оценена функция внешнего дыхания. Из крови пациентов и здоровых доноров выделены РВМС. Полученные клетки лизировали и проводили вестерн-блоттинг с использованием антител к LC3.

Результаты. Выявлено повышение уровня LC3-I в РВМС у пациентов с БАС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов с пояснично-крестцовой формой при 2 стадии БАС и медленном темпе прогрессирования заболевания отмечено повышение уровня LC3-I/LC3-II. Тенденция к увеличению уровня LC3-II наблюдалась при бульбарной форме и 3 стадии заболевания.

Заключение. Результаты исследования впервые выявили, что в РВМС пациентов с БАС имеется тенденция к более высокому уровню активности аутофагии, чем у здоровых добровольцев.

Ключевые слова: аутофагия, боковой амиотрофический склероз, нейродегенеративные заболевания, биомаркеры, моноклеарные клетки периферической крови.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся поражением как верхнего, так и нижнего мотонейронов. В последнее десятилетие БАС относят к конформационным болезням, т.е. группе заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение трехмерной структуры белков, приводящее к образованию нерастворимых внутриклеточных включений [1]. В составе внутриклеточных включений при БАС идентифицированы агрегаты супероксиддисмутазы-1 (СОД-1), ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43), ассоциированного с саркомерой белка (FUS), α -синуклеина и других протеинов [2, 3].

Одним из механизмов, позволяющим элиминировать внутриклеточные агрегаты белков, является аутофагия – процесс, в ходе которого внутренние компоненты клетки транспортируются внутрь лизосом и в них подвергаются деградации. Важную роль в инициации аутофагии играют легкие цепи 3 ассоциированного с микротрубочками протеина 1 (LC3). В ходе посттрансляционной модификации данный белок теряет С-концевой фрагмент и конъюгиру-

ется с фосфатидилэтаноламином, превращаясь сначала в LC3-I, а затем в LC3-II. Общее количество LC3-II напрямую коррелирует с активностью аутофагии в клетке [4].

Нарушения процессов аутофагии выявлены при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Паркинсона, Гентингтона, Альцгеймера, прионных заболеваниях, болезни Ниманна-Пика тип С. В нейронах спинного мозга при БАС выявлено повышение количества аутофагосом. При БАС выявлено изменение аутофагии на этапах распознавания белкового субстрата, везикулярного транспорта и протеолитического расщепления содержимого аутофагосом [5–7]. Остается невыясненным, являются ли указанные изменения нормальной адаптивной реакцией нейронов на накопление внутриклеточных белковых агрегатов или патологическим процессом, возникшим вследствие первичного нарушения механизма аутофагии. Кроме того, большинство работ, посвященных процессам аутофагии при БАС выполнено на культурах клеток и лабораторных животных, так как получение образцов ЦНС у пациентов сопряжено с высоким риском осложнений. Однако недавно было показано, что моноклеарные клетки периферической крови (РВМС) могут являться подходящей

моделью для изучения процессов аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона выявлена активация аутофагии в ПВМС, аналогичная таковой в клетках черной субстанции [8].

Цель нашей работы – определение содержания основного маркера аутофагии – белка LC3 в ПВМС пациентов с БАС, а также анализ взаимосвязи между этим параметром и клиническими характеристиками заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 66 пациентов с БАС, проходивших обследование в Научном центре неврологии: 46 (69,7%) мужчин и 20 (30,3%) женщин. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев: 8 (53,3%) мужчин и 7 (46,7%) женщин. Возраст пациентов с БАС колебался от 25 до 70 лет, медиана составила 52,5 [45; 61] лет. В группе добровольцев минимальный возраст составил 31 год, максимальный – 66 лет, медиана – 45 [40; 54] лет. Исследуемая и контрольная группы существенно не отличались между собой по половозрастным характеристикам. Критериями включения в группу пациентов с БАС были: возраст от 18 до 70 лет, диагноз достоверный БАС в соответствии с критериями El Escorial [9], отсутствие других неврологических, онкологических, аутоиммунных, тяжелых соматических или инфекционных заболеваний в течение месяца до забора материала.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра неврологии. От испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов был проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр. Также оценивались такие характеристики, как форма заболевания (бульбарная, шейно-грудная, пояснично-крестцовая), стадия заболевания [10], возраст дебюта, оценка по шкале ALSFRS-R [11], темп прогрессирования (быстрый или медленный) [12], индекс массы тела (ИМТ), отношение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) к должной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ/ДФЖЕЛ).

У обследованных пациентов и добровольцев натощак проведен забор крови из кубитальной вены в 9 мл пробирки с КЗЭДТА. В течение 4 час после взятия крови проводилось выделение ПВМС при помощи “Histopaque-1077” (Sigma-Aldrich, США) в соответствии со стандартной методикой. Подсчет клеток осуществляли в камере Горяева. Лизис клеток проводили при помощи лизис-буфера Promega Cat.# E153A (Promega, США) с добавлением ингибиторов протеаз в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию белка в клеточном лизате определяли по методу Брэдфорда.

Разделение белков проводили в денатурирующих условиях в 12,5% полиакриламидном геле Sprint Next Gel® (Amresco, США). Перенос белка осуществляли на нитроцеллюлозную мембрану с размером пор 20 мкм. Вестерн-блоттинг проводили на оборудовании BioRad (BioRad, США) по стандартной методике. Нитроцеллюлозную мембрану обрабатывали антителами к LC3 (sc-28266, Santa Cruz Biotechnology, США) и внутреннему контролю – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе (GAPDH, sc-47724, Santa Cruz Biotechnology, США). В качестве вторичных антител ис-

пользовали козы антитела против иммуноглобулинов кролика и мыши, конъюгированные с пероксидазой хрена (Santa Cruz Biotechnology, США) и визуализировали бэнды методом усиленной хемилюминесценции (ECL, BioRad). Сигнал регистрировали на рентгеновской пленке при выдержке в течение 15 мин. Оцифрованные изображения подвергали количественной оценке при помощи программного обеспечения Image Studio Lite (LI-COR, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me [LQ; HQ]. Нормальность распределения количественного признака проверялась методом Шапиро-Уилка. Так как у всех исследованных показателей распределение отличалось от нормального, использовали непараметрические методы. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп независимых данных проводили с помощью критерия Краскела-Уоллеса с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для определения диагностической ценности исследованных параметров применен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты работы

Среди обследованных пациентов шейно-грудная форма заболевания была выявлена у 34 (51,5%) пациентов, бульбарная – у 17 (25,8%), пояснично-крестцовая – у 15 (22,7%). Продолжительность заболевания составила от 6 мес до 3 лет, медиана 2 [1,5; 2] года. У 15 (22,7%) пациентов отмечен быстрый темп прогрессирования БАС (потеря более 10 баллов по шкале ALSFRS-R в течение года). У 19 (28,8%) заболевание было на 2 стадии (патологический процесс поражает 2 региона ЦНС), у 47 (71,2%) – на 3 стадии (вовлечено 3 региона ЦНС, но нет потребности в гастростоме или неинвазивной вентиляции легких). Бульбарные нарушения отмечались у 37 (56,1%) пациентов. Поражения ядер других черепных нервов (преимущественно лицевого нерва в виде слабости мимической мускулатуры) выявлены у 34 (51,5%) пациентов. Медиана отношения ФЖЕЛ/ДФЖЕЛ составила 82,5% [75; 94], оценка по шкале ALSFRS-R – 38 [33; 42] балла. Не выявлено статистически значимых различий клинико-демографических параметров между группами с различной формой течения БАС (табл. 1).

Уровень LC3-I/GAPDH, а также соотношения LC3-I/LC3-II в ПВМС у пациентов с БАС были статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень LC3-II не отличался между исследуемыми группами (рис. 1).

При анализе уровня маркеров аутофагии у пациентов с различными формами БАС по сравнению с группой здоровых доноров было выявлено повышение содержания LC3-I при всех формах заболевания. Уровень LC3-I в ПВМС статистически значимо не отличался между группами пациентов с различными формами БАС. При бульбарной форме БАС отмечено повышение уровня LC3-II по сравнению со здоровыми добровольцами. Соотношение LC3-I/LC3-II в группе пациентов с пояснично-крестцовой формой было статистически значимо выше, чем у пациентов с бульбарной формой и в группе здоровых доноров (рис. 2).

таблица 1: Демографическая и клиническая характеристики пациентов с различными формами БАС.

Характеристики пациентов	Формы заболевания		
	бульбарная (n=17)	шейно-грудная (n=34)	пояснично-крестцовая (n=15)
Возраст, лет	58 [53; 64]	54,5 [44; 58]	51 [44; 57]
Пол			
мужчины	11 (64,7%)	24 (70,6%)	11 (73,3%)
женщины	6 (35,3%)	10 (29,4%)	4 (26,7%)
Возраст дебюта заболевания, лет	56 [53; 63]	51,5 [41; 56]	48 [42; 55]
Продолжительность заболевания, лет	1,5 [1; 2]	2 [2; 3]	2 [1; 2]
Тип прогрессирования			
быстрый	4 (23,5%)	8 (23,5%)	3 (20%)
медленный	13 (76,5%)	26 (76,5%)	12 (80%)
Стадия заболевания			
2	7 (41,2%)	6 (17,7%)	6 (40,0%)
3	10 (58,8%)	28 (82,4%)	9 (60,0%)
ИМТ, кг/м ²	24,7 [22,4; 26,9]	24,2 [21,8; 27,8]	25,6 [22,8; 28]
ФЖЕЛ/ДФЖЕЛ, %	91 [79; 98,2]	78 [73; 89]	83 [80; 104]
ALSFRS-R, баллы	37 [33; 43]	38 [33; 40]	40 [36; 42]

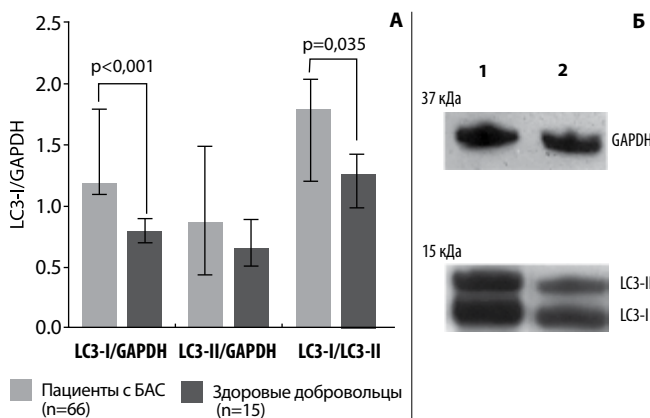


рис. 1: Содержание LC3-I и LC3-II в PBMC пациентов с БАС и здоровых доноров: А – диаграмма уровня LC3-I, LC3-II; Б – пример результатов вестерн-блоттинга белков LC3-I, LC3-II и GAPDH у пациента с БАС (1) и здорового донора (2).

Уровень LC3-II у пациентов с 3 стадией заболевания был выше, чем у пациентов со 2 стадией БАС или у здоровых доноров. Отношение LC3-I/LC3-II по сравнению с контролем было выше у пациентов со 2 стадией болезни. Как при 2, так и при 3 стадии заболевания уровень LC3-I был выше, чем в контрольной группе (рис. 3).

При медленном темпе прогрессирования БАС отмечено более высокое содержание LC3-I по сравнению с быстрым темпом развития заболевания и с контрольной группой. Уровень LC3-II не отличался между исследуемыми и контрольной группами. Отношение LC3-I/LC3-II в группе с медленным темпом развития заболевания превышало значения данного параметра у здоровых добровольцев. Не выявлено статистически значимых различий между LC3-I/LC3-II в группах с медленным и быстрым темпом развития БАС (рис. 4).

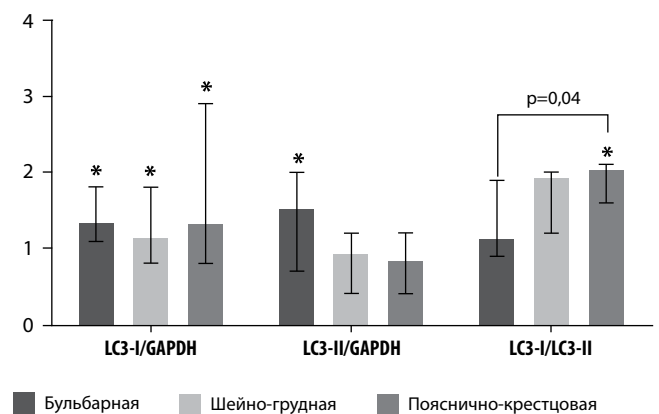


рис. 2: Содержание LC3-I и LC3-II в PBMC пациентов с различными формами БАС: * – статистически значимое отличие от группы здоровых добровольцев при $p < 0,05$.

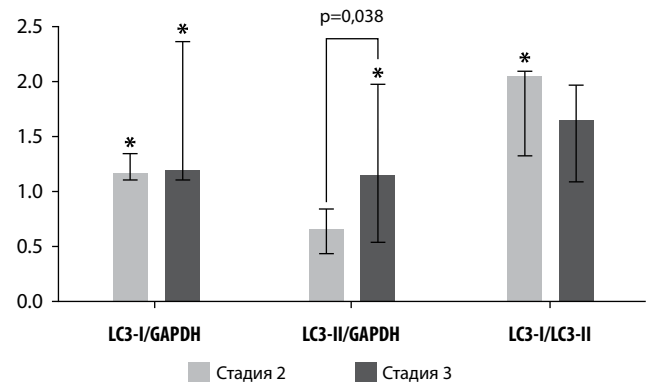


рис. 3: Содержание LC3-I и LC3-II в PBMC пациентов с различными стадиями БАС: * – статистически значимое отличие от группы здоровых добровольцев при $p < 0,05$.

таблица 2: Результаты ROC-анализа.

	AUC (95% ДИ)	Порог отсечения	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	p
LC3-I/GAPDH	0,806 (0,714–0,898)	>0,93	100 (93–100)	77,3 (65,3–86,7)	<0,001
LC3-II/GAPDH	0,648 (0,532–0,765)	>0,97	100 (78,2–100)	47 (34,6–59,7)	0,765
LC3-I/LC3-II	0,686 (0,542–0,830)	>1,63	53 (40,3–65,4)	86,7 (59,5–98,3)	0,830

Примечание: ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под ROC-кривой (area under ROC curve).

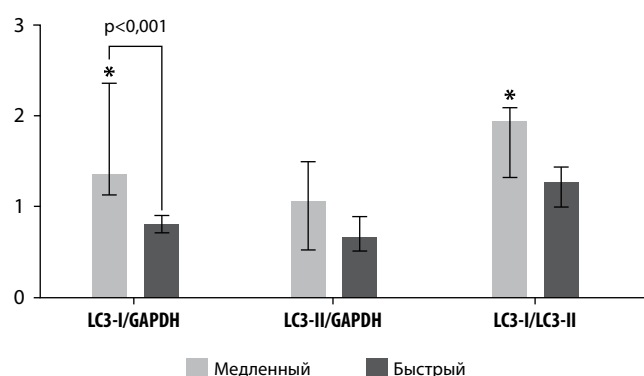


рис. 4: Содержание LC3-I и LC3-II в PBMC пациентов с различным типом прогрессирования БАС: * – статистически значимое отличие от группы здоровых добровольцев при $p < 0,05$.

При корреляционном анализе между уровнем маркеров аутофагии и возрастом пациентов, продолжительностью заболевания, ИМТ, ФЖЕЛ/ДФЖЕЛ, оценкой по шкале ALSFRS-R не выявлено зависимостей с коэффициентом корреляции более 0,25 или менее $-0,25$. Также не было выявлено влияния пола пациентов или добровольцев на уровень LC3.

Для исследования возможности использования уровня LC3 в PBMC в качестве биомаркера для диагностики БАС был проведен ROC-анализ. Наилучший результат классификации был получен при использовании уровня LC3-I/GAPDH, позволившего добиться очень хорошей диагностической ценности модели с площадью под ROC-кривой более 0,8. LC3-II/GAPDH и LC3-I/LC3-II не продемонстрировали столь высокой диагностической ценности. Подробные результаты ROC-анализа представлены в табл. 2.

Обсуждение

Увеличение уровня LC3-I у пациентов с БАС свидетельствует об увеличении активности процессов аутофагии. Нарастание соотношения LC3-I/LC3-II может свидетельствовать о высоком уровне инициации аутофагии при нормальном протекании дальнейших стадий этого процесса, таких как везикулярный транспорт, слияние с лизосомами и протеолитическая деградация содержимого аутолизосом [4]. Накопление нерастворимых скоплений белка стимулирует процессы аутофагии. Показано, что ассоциированные с развитием БАС мутации в генах TDP-43 и FUS могут приводить к индукции образования аутолизосом [13, 14]. Ак-

тивация аутофагии в нейронах спинного мозга ранее была обнаружена у трансгенных мышей линии SOD1G93A [15], а также в секционном материале пациентов, страдавших БАС [16]. При БАС внутриклеточные белковые агрегаты обнаруживают не только в нейронах, но и в других соматических клетках, в т.ч. в лимфоцитах [17, 18]. Таким образом, накопление белковых агрегатов в PBMC могло стимулировать в них активацию процессов аутофагии. Аналогичные изменения в PBMC при нейродегенеративных заболеваниях ранее были выявлены у пациентов с болезнью Паркинсона [8].

Следует отметить, что в нашей работе у пациентов с пояснично-крестцовой формой БАС, для которой характерно наиболее медленное прогрессирование неврологической симптоматики и большая продолжительность жизни, отношение LC3-I/LC3-II было статистически значимо выше, чем в контрольной группе и при бульбарной форме БАС. Также уровень LC3-I/LC3-II был выше на более ранних стадиях БАС. Кроме того, в группе пациентов с медленным темпом прогрессирования заболевания зарегистрировано повышение параметров LC3-I и LC3-I/LC3-II. Наиболее вероятно, что выявленная нами активация макроаутофагии в PBMC при БАС может быть защитной реакцией в ответ на накопление внутриклеточных агрегатов белка. На основании полученных результатов можно предположить, что высокий уровень активности аутофагии защищает клетки от гибели и способствует более медленному прогрессированию и более продолжительному течению заболевания.

Повышение уровня LC3-II, а также уменьшение отношения LC3-I/LC3-II может свидетельствовать о нарушении слияния аутолизосом и лизосом и, следовательно, незавершенной аутофагии, приводящей к накоплению большого числа аутолизосом внутри клетки [4]. Ассоциированные с БАС мутации TDP-43 вызывают незавершенную аутофагию посредством влияния на сигнальный каскад mTORC1 [13, 19]. Нарушение везикулярного транспорта, неоднократно выявленное при БАС, способствует формированию незавершенной аутофагии из-за невозможности слияния аутолизосом и лизосом. Мутации в генах ESCRT, выявленные при фронтолобной деменции, также приводят к незавершенной аутофагии. При невозможности полноценного протекания всех стадий аутофагии активация данного процесса приводит лишь к чрезмерному накоплению аутолизосом в цитоплазме клеток, что, в свою очередь, способствует активации апоптоза и последующей гибели клетки [14, 20]. При излишнем накоплении аутолизосом внутри клеток активируются процессы образования экзосом. В результате этого агрегаты белков, обладающих приноподобной активностью, могут быть экскретированы

в межклеточное пространство и захвачены здоровыми клетками, что способствует дальнейшему распространению патологического процесса и увеличивает скорость прогрессирования заболевания [14, 21]. В нашей работе тенденция к увеличению уровня LC3-II и снижению показателя LC3-I/LC3-II была отмечена у пациентов с бульбарной формой, для которой характерно наиболее быстрое нарастание симптоматики и меньшая продолжительность жизни. Кроме того, более высокий уровень LC3-II зафиксирован при 3 стадии заболевания, когда патологический процесс уже поразил 3 региона ЦНС.

Аналогичное исследование уровня маркеров аутофагии, проведенное G. Sala и соавторами, не выявило существенных различий между уровнем LC3-II у пациентов с БАС и здоровых доноров [22]. В их работе не был отдельно проанализирован уровень LC3-I и соотношение LC3-I/LC3-II. Также в исследовании G. Sala и соавторов было включено только 15 пациентов, что могло повлиять на статистическую значимость результатов. Кроме того, значительно отличаются демографические и клинические характеристики

пациентов, включенных в наше исследование и описанных в работе G. Sala и соавторов. Результаты проведенного нами ROC-анализа позволяют считать уровень LC3-I перспективным биомаркером для диагностики БАС.

Результаты проведенного нами исследования впервые выявили, что в РВМС пациентов с БАС имеется тенденция к более высокому уровню активности аутофагии, чем у здоровых добровольцев. Было показано, что активация аутофагии может играть защитную функцию при БАС, замедляя темпы прогрессирования заболевания. Тем не менее при неполноценно протекающих процессах аутофагии ее активация, наоборот, может привести к усугублению заболевания и ускорить распространение патологического процесса в ЦНС. Выявленные изменения маркеров аутофагии в РВМС при БАС позволяют предположить, что дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке новых подходов к диагностике и лечению нейродегенеративных заболеваний.

Конфликт интересов отсутствует.

References

- Illarionovskiy S.N. [The conformational diseases of the brain]. Moscow: Yanus-K; 2003. (in Russ).
- Monahan Z., Shewmaker F., Pandey U.B. Stress granules at the intersection of autophagy and ALS. *Brain Res.* 2016; 1649(Pt B): 189–200. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.05.022. PMID: 27181519.
- Lee J.K., Shin J.H., Lee J.E., Choi E.J. Role of autophagy in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(11): 2517–24. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.08.005. PMID: 26264610.
- Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A. et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* 2016; 12(1): 1–222. DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356. PMID: 26799652.
- Nixon R.A. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med.* 2013; 19(8): 983–97. DOI: 10.1038/nm.3232. PMID: 23921753.
- Cipolat Mis M.S., Brajkovic S., Frattini E. et al. Autophagy in motor neuron disease: Key pathogenetic mechanisms and therapeutic targets. *Mol Cell Neurosci.* 2016; 72: 84–90. DOI: 10.1016/j.mcn.2016.01.012. PMID: 26837042
- Klyushnikov S.A. [Niemann-Pick disease, type C lysosomal pathology in violation of lipid intracellular transport]. *Atmosfera Nervnye bolezni.* 2014(1): 4–14. (in Russ).
- 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(1): 6–10. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.022. PMID: 20399833
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; 1(5): 293–9. PMID: 11464847.
- Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012; 135(Pt 3): 847–52. DOI: 10.1093/brain/awr351. PMID: 22271664.
- Gordon P.H., Miller R.G., Moore D.H. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 (Suppl 1): 90–3. DOI: 10.1080/17434470410019906. PMID: 15512883.
- Bromberg M.B. *Nomenclature and Classification of Motor Neuron Disease.* Oxford, UK: 'Oxford University Press'; 2014. DOI: 10.1093/med/9780199783113.003.0002.
- Ying Z., Xia Q., Hao Z. et al. TARDBP/TDP-43 regulates autophagy in both MTORC1-dependent and MTORC1-independent manners. *Autophagy.* 2016; 12(4): 707–8. DOI: 10.1080/15548627.2016.1151596. PMID: 27050460.
- Filimonenko M., Stuffers S., Raiborg C. et al. Functional multivesicular bodies are required for autophagic clearance of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *J Cell Biol.* 2007; 179(3): 485–500. DOI: 10.1083/jcb.200702115. PMID: 17984323.
- Morimoto N., Nagai M., Ohta Y. et al. Increased autophagy in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Brain Res.* 2007; 1167: 112–7. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.06.045. PMID: 17689501.
- Sasaki S. Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70(5): 349–59. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182160690. PMID: 21487309.
- De Marco G., Lupino E., Calvo A. et al. Cytoplasmic accumulation of TDP-43 in circulating lymphomonocytes of ALS patients with and without TARDBP mutations. *Acta Neuropathol.* 2011; 121(5): 611–22. DOI: 10.1007/s00401-010-0786-7. PMID: 21120508.
- De Marco G., Lomartire A., Calvo A. et al. Monocytes of patients with amyotrophic lateral sclerosis linked to gene mutations display altered TDP-43 subcellular distribution. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016. DOI: 10.1111/nan.12328. PMID: 27178390.
- Xia Q., Wang H., Hao Z. et al. TDP-43 loss of function increases TFEB activity and blocks autophagosome-lysosome fusion. *EMBO J.* 2016; 35(2): 1 21–42. DOI: 10.15252/embj.201591998. PMID: 26702100.
- Xie Y., Zhou B., Lin M.Y., Sheng Z.H. Progressive endolysosomal deficits impair autophagic clearance beginning at early asymptomatic stages in fALS mice. *Autophagy* 2015; 11(10): 1934–6. DOI: 10.1080/15548627.2015.1084460. PMID: 26290961.
- Djeddi A., Michelet X., Culetto E. et al. Induction of autophagy in ESCRT mutants is an adaptive response for cell survival in *C. elegans*. *J Cell Sci.* 2012; 125(Pt 3): 685–94. DOI: 10.1242/jcs.091702. PMID: 22389403.
- Sala G., Tremolizzo L., Melchionda L. et al. A panel of macroautophagy markers in lymphomonocytes of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012; 13(1): 119–24. DOI: 10.3109/17482968.2011.611139. PMID: 21916798.

Activation of autophagy in peripheral blood mononuclear cells in amyotrophic lateral sclerosis

I.A. Kochergin, A.I. Tukhvatulin, D.Yu. Logunov, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology (Moscow);

N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Keywords: autophagy, amyotrophic lateral sclerosis, neurodegenerative diseases, biomarkers, peripheral blood mononuclear cells.

Introduction. Accumulation of intracellular protein aggregates is one of the key processes in pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Autophagy is a complex process during which cell components and organelles are transferred inside lysosomes and are degraded. Autophagy disturbance was found to take place in various neurodegenerative diseases. Autophagy alteration can be observed not only in the central nervous system but also in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Protein LC3 is the key marker of autophagy.

Objective. To determine protein LC3 concentration in PBMCs of ALS patients and to analyze the relationship between this parameter and clinical characteristics of the disease.

Materials and methods. The study involved 66 patients with definite ALS and 15 healthy volunteers. Past medical history

was elicited in all patients; neurological examination and the pulmonary function test were performed. PBMCs were isolated from blood of patients and healthy volunteers. The cells were lysed and subjected to Western blot analysis using anti-LC3 antibodies.

Results. The LC3-I level in PBMCs of ALS patients was increased compared to that in the control group ($p < 0.001$). The LC3-I/LC3-II level was elevated in patients with the lumbosacral form of ALS (stage II ALS and the slow rate of disease progression). The tendency towards increased LC3-II level was observed for the bulbar form and stage III ALS.

Conclusions. The results demonstrated for the first time that PBMCs of ALS patients tend to exhibit a higher level of autophagy activity compared to healthy volunteers.

Контактный адрес: Кочергин Иван Александрович – асп. 6-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел: +7 (495) 490-24-13, e-mail: i.a.kochergin@yandex.ru;

Тухватулин А.И. – ст. науч. сотр. лаб. клеточной микробиологии ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи;

Захарова М.Н. – зав. 6-м неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии»;

Логунов Д.Ю. – зам. директора ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

Иммуногистохимические и ультраструктурные признаки нарушения атромбогенных свойств эндотелия при атеросклерозе каротидного синуса

А.Н. Евдокименко, Т.С. Гулевская, М.М. Танашия

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Эндотелиальной дисфункции в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе атеросклероза. Тем не менее исследования, демонстрирующие зависимость между изменением показателей активности атеросклеротического процесса и основных функциональных свойств эндотелия, единичны, а полученные данные часто противоречивы, что и послужило целью настоящего исследования.

Материалы и методы. Проведены гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования 13 атеросклеротических бляшек, удаленных при операции каротидной эндартерэктомии. Интенсивность экспрессии фактора фон Виллебранда, ТМ и эндотелиальной NO-синтазы оценивали полуквантитативным методом и сопоставляли с основными показателями активности течения атеросклероза в бляшке (объем атероматоза, скопления липофагов, инфильтрация покрышки моноцитами и макрофагами). Проводилось также сравнение осложненных и неосложненных бляшек.

Результаты. Содержание фактора фон Виллебранда в эндотелии каротидного синуса увеличивалось по мере накопления в нем липидов и инфильтрации покрышки моноцитами и макрофагами ($p < 0,017$) в отличие от ТМ и эндотелиальной NO-синтазы, экспрессия которых не отражала активности атеросклеротического процесса и не коррелировала с содержанием фактора фон Виллебранда. При этом показатели экспрессии ТМ и эндотелиальной NO-синтазы коррелировали между собой ($p = 0,004$). Не обнаружено различий интенсивности окраски на все три маркера между осложненными и неосложненными бляшками. Ультраструктурный анализ эндотелия продемонстрировал резко выраженные нарушения атромбогенности сосудистой стенки вследствие многочисленных дефектов эндотелиального пласта, адгезии клеток крови к поверхности артерии с формированием микротромбов и активации эндотелиоцитов наряду с их дистрофическими изменениями, некрозом и слушиванием в просвет сосуда.

Заключение. Установлена высокая диагностическая значимость фактора фон Виллебранда в оценке активности атеросклеротического процесса в каротидном синусе и риска развития осложнений. ТМ и эндотелиальная NO-синтаза не рекомендуются в качестве биомаркеров прогрессирования атеросклероза данной локализации, поскольку не отражают выраженность воспалительной реакции и деструктивных процессов в бляшке.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз каротидного синуса, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, эндотелиальная NO-синтаза, морфологическое исследование.

Введение

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании эффективного первичного и вторичного гемостаза, оказывая комплексное воздействие на сосудистую стенку, форменные элементы крови и системы свертывания и фибринолиза. В норме синергизм продуцентов эндотелия обеспечивает его атромбогенность, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, блокирует образование тромбина и подавляет отложение фибрина на поверхности сосудистой стенки [1]. С этой целью эндотелиоциты синтезируют и экспрессируют на своей поверхности и/или секретируют в кровоток и субэндотелиальное пространство многочисленные биологически активные вещества, включающие тканевый активатор плазминогена и его ингибиторы, гепаран-сульфат, тромбомодулин (ТМ), рецептор к эндотелиальному белку С, экто-АДФазу, простаглицлин, оксид азота и др. [2].

Эндотелий находится в непосредственном контакте с кровью и быстро реагирует на изменившиеся условия

среды посредством многочисленных механо- и хеморецепторов, изменяя свой фенотип с атромбогенного и противовоспалительного на протромбогенный, прокоагулянтный и провоспалительный, активируя синтез и экспрессию соответствующих веществ (тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена 1, фактор фон Виллебранда (ФФВ) и активируемые протеазами рецепторы, молекулы адгезии) [2] и/или снижая синтез веществ, обладающих противоположно направленным действием. В физиологических условиях данный процесс носит локальный кратковременный характер и направлен на предотвращение потери крови, ограничение распространения процесса и восстановление целостности сосудистой стенки. В патологических условиях процесс затягивается, возникает структурная перестройка эндотелия, сопровождаемая дисбалансом многочисленных продуцируемых им веществ, которая получила название *эндотелиальной дисфункции* и в настоящее время признается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Поскольку в основе дисфункции эндотелия лежит дисбаланс синтезируемых, экспрессируемых и секретируемых эндотелием веществ, неудивительно, что для оценки функции эндотелия широко применяется определение циркулирующих в крови молекул и частиц эндотелиального происхождения, а также эндотелиальных клеток. Поскольку атеросклероз является системным заболеванием, содержание растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции в крови предоставляет сводную информацию о состоянии сосудистого русла в целом и не дает возможности оценить какие-либо его конкретные участки, что нередко требуется для решения вопроса о профилактике и тактике лечения (включая решение вопроса о проведении оперативного вмешательства при асимптомном стенозе артерий).

В решении данного вопроса может значительно помочь новое, активно развивающееся направление – молекулярная визуализация. Она позволяет неинвазивно определять такие показатели, как фагоцитоз, формирование пенных клеток, повышение метаболической активности клеток, апоптоз, окислительный стресс, ангиогенез, протеиназная активность, содержание активированного фактора фон Виллебранда и начальные этапы тромбообразования в бляшке с использованием МРТ, КТ и ультразвукового исследования с контрастированием [3]. В этой связи чрезвычайное значение приобретают морфологические исследования структурно-функциональных особенностей эндотелия при атеросклерозе. Немногочисленность таких исследований и порой противоречивость представленных в них результатов определило **цель настоящего исследования** – установить зависимость содержания в эндотелии веществ, оказывающих разнонаправленное действие на систему гемостаза, с его структурными изменениями и основными показателями активности атеросклеротического процесса.

Материалы и методы

Проведены гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования 13 атеросклеротических бляшек внутренней сонной артерии (ВСА), полученных при операции каротидной эндартерэктомии. Степень атеростеноза ВСА до операции составляла от 50 до 90% по результатам дуплексного сканирования. После иссечения все биоптаты немедленно помещали в фиксирующий раствор (18–20°C) – 2,5% раствор глутарового альдегида на фосфатном буфере. Через 1 час фиксации каждый биоптат разрезали на 6–8 поперечных блоков шириной 2–4 мм. Для световой микроскопии брали 1–4 блока из различных частей биоптата, которые фиксировали в 10% растворе формалина в течение 1 суток, обезживали, заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона для определения структуры атеросклеротической бляшки и активности атеросклеротического процесса. Активность течения атеросклероза определяли на основании количественной оценки объема атероматоза, а также полуколичественной оценки скопления липофагов в бляшке (по шкале от 0 до 5, где 0 – клетки отсутствуют, 1 – единичные липофаги, 2 – небольшие группы клеток, 3 – неравномерное распределение с образованием среднего размера клеточных групп, 4 – многочисленные крупные скопления липофагов, 5 – массивные скопления, занимающие более половины среза) и степени инфильтрации покрышки моноцитами и макрофагами на каждом срезе (по шкале от 0 до 3, где 0 – моноциты/макрофаги отсутствуют, 1 – незначительная инфильтрация, 2 – умеренно выражен-

ная инфильтрация, 3 – многочисленные крупные инфильтраты). В иммуногистохимическом исследовании применяли кроличьи поликлональные антитела к фФв (BioCare Medical, США) и эндотелиальной NO-синтазе (Lab Vision Corporation, США) и мышинные моноклональные антитела к ТМ (клон 141C01, Lab Vision Corporation, США). Для визуализации иммунопероксидазной реакции использовали систему UltraVision Quanto (Lab Vision Corporation, США), выявление пероксидазной активности проводили с помощью 3,3-диаминобензидина (DAB) на автостейнере 360 производства Thermo Fisher Scientific (США). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Оценка степени экспрессии антител осуществлялась полуколичественным методом по шкале от 0 до 3, где 0 – отрицательная реакция, 1 – слабая окраска менее трети клеток, 2 – средняя интенсивность окраски большинства клеток, 3 – субтотальная окраска высокой интенсивности.

Для ультраструктурного анализа брали 3–4 поперечных среза биоптата, соседних с биоптатами, взятыми для гистологического и иммуногистохимического исследований. Из данных поперечных срезов вырезали 2–5 прямоугольных блока с размерами сторон 0,2–0,4 см, которые дополнительно фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере в течение 2–3 часов, после чего промывали в фосфатном буфере 30 минут, обрабатывали 1%-м раствором OsO₄ на фосфатном буферном растворе (pH 7,35) 1–1,5 часа и подвергали обезживанию в спиртах возрастающей концентрации и пропиленоксиде. Заливку проводили в смесь эпоксидных смол (Epon 812, Epon DDSA и Epon MNA). Блоки выдерживали в течение 1–2 суток в термостате при температуре 37°C и одни сутки – при температуре 60°C. Полутонкие и ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме LKB III-8800 (Швеция). Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм окрашивали метиленовым синим или толудиновым синим. С выбранного на полутонких срезах участка приготавливали ультратонкие срезы, которые окрашивали уранил-ацетатом и цитратом свинца и анализировали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония).

Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Гистологическое исследование удаленных во время операции каротидной эндартерэктомии атеросклеротических бляшек выявило, что в 5 случаях бляшки относились к осложненному атеросклеротическим изменениям вследствие наличия изъязвления поверхности в области атероматоза, кровоизлияния и/или тромба на поверхности бляшки; 6 бляшек являлись атероматозными, 1 бляшка – кальцинозной и 1 бляшка – фиброзной.

Проведена количественная и полуколичественная оценка показателей активности атеросклеротического процесса и функционального статуса эндотелия в 48 срезах бляшки. Объемная доля атероматоза на срезе колебалась от 0 до 77,3%; липофаги были единичными или формировали группы различного размера вплоть до массивных скоплений, занимающих подавляющую часть поля зрения; моноциты и макрофаги в покрышке отсутствовали или образовывали инфильтраты различного размера (табл. 1).

таблица 1: Показатели активности течения атеросклеротического процесса в сонной артерии.

Структурный компонент	Среднее значение \pm SD	Минимум	Максимум
Атероматоз (%)	21,5 \pm 23,6	0	77,3
Липофаги (баллы)	1,8 \pm 1,2	0	4
Инфильтрация покрышки моноцитами и макрофагами (баллы)	0,9 \pm 0,9	0	3

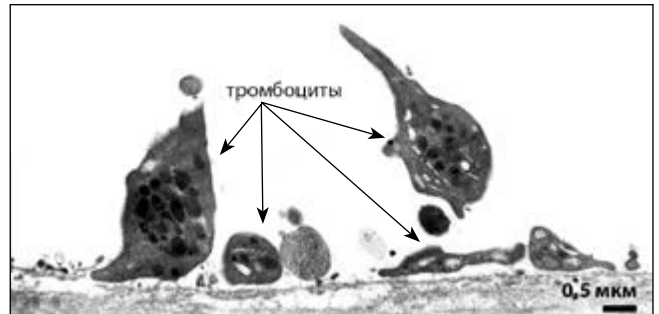
таблица 2. Выраженность экспрессии антител к фФв, ТМ и эндотелиальной NO-синтазе в эндотелии каротидного синуса.

Маркер	Среднее значение \pm SD	Минимум	Максимум
Фактор фон Виллебранда (баллы)	2,06 \pm 1,04	0	4
Тромбомодулин (баллы)	2,21 \pm 0,92	0	4
Эндотелиальная NO-синтаза (баллы)	1,51 \pm 0,9	0	3

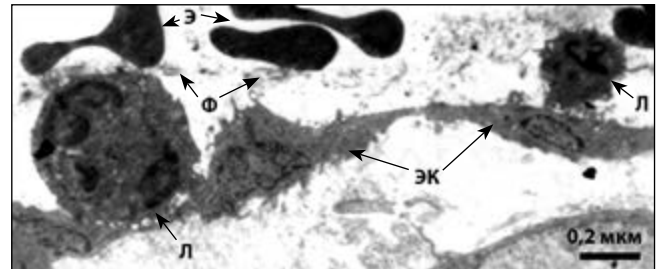
Экспрессия в эндотелии антител к фФв, ТМ и эндотелиальной NO-синтазе также варьировала в широких пределах — от отрицательной реакции до высокой интенсивности окраски в подавляющем большинстве эндотелиоцитов, покрывающих бляшку (табл. 2). Нами была установлена прямая зависимость между изменением интенсивности реакции на ТМ и на эндотелиальную NO-синтазу ($p=0,004$), а именно — повышение экспрессии ТМ с повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии и наоборот. Между тем интенсивность окраски эндотелия на фактор фон Виллебранда и интенсивность окраски на вышеуказанные маркеры между собой не коррелировали ($p>0,13$).

При сопоставлении показателей активности атеросклеротического процесса с выраженностью экспрессии маркеров функционального статуса эндотелия на срезах бляшки получены следующие результаты. Обнаружена значимая прямая зависимость между количеством фФв в эндотелии и рядом морфологических показателей активности течения атеросклероза, а именно: объемом атероматоза в бляшке, количеством липофагов и степенью инфильтрации покрышки моноцитами и макрофагами ($p<0,017$). Степень экспрессии ТМ и эндотелиальной NO-синтазы в эндотелии, в свою очередь, с вышеуказанными структурными изменениями не коррелировала. Также не было выявлено различий интенсивности окраски всех трех вышеуказанных маркеров между осложненными и неосложненными бляшками.

Ультраструктурный анализ 50 фрагментов атеросклеротических бляшек продемонстрировал выраженные изменения эндотелия и субэндотелиального слоя в подавляющем большинстве случаев. В 96% полутонких срезов выявлены дефекты эндотелиального пласта различного размера (от



А



Б

рис. 1: Нарушение атромбогенности сосудистой стенки.

А — адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою в области дефекта эндотелиального пласта; Б — адгезия лейкоцитов (Л) к эндотелию, нити фибрина (Ф) и эритроциты (Э) на поверхности эндотелия (ЭК — эндотелиальная клетка).

единичных эндотелиоцитов до 3,5 мм). В области дефектов в большинстве случаев обнаруживались фрагменты погибших эндотелиоцитов, эритроциты, тромбоциты (рис. 1А), наложения фибрина и/или микротромбы. Скопления эритроцитов, нити фибрина и микротромбы также нередко определялись и в области относительно сохранного эндотелиального пласта (рис. 1Б). Часто наблюдалась адгезия лейкоцитов к поверхности эндотелия (рис. 1Б) и процесс их трансмиграции в субэндотелиальное пространство.

При электронно-микроскопическом исследовании эндотелиоцитов обратила на себя внимание крайняя неоднородность эндотелиального пласта с точки зрения размера, формы, плотности цитоплазмы и ядра эндотелиоцитов. Преобладали «активированные» увеличенные в размере клетки неправильной формы с гипертрофией и гиперплазией элементов гранулярного эндоплазматического ретикулума (гЭПР) (рис. 2А) и аппарата Гольджи (АГ), увеличенным количеством и размером митохондрий и количеством полисом. В отдельных клетках также обнаруживались скопления телец Вейбеля–Паладе (рис. 2Б).

Помимо усиления обменных процессов в эндотелиоцитах часто выявлялись признаки дистрофии различной степени выраженности вплоть до необратимых изменений, приводящих к некрозу и слущиванию клеток в просвет артерии с формированием дефекта пласта в данной области. Дистрофические изменения включали резкое расширение цистерн АГ и гЭПР с уменьшением количества и неравномерным расположением рибосом на мембранах и участками деструкции мембран (рис. 2В, Г), уплотнение митохондриального матрикса и межмембранного пространства митохондрий, лизис крист и формирование теней митохондрий, слияние многочисленных везикул с образованием мультивезикулярных комплексов. Межэндотелиальные контакты

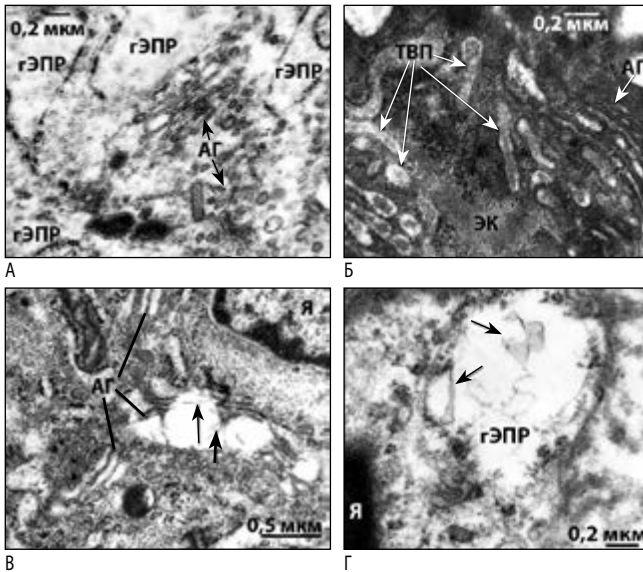


рис. 2: Ультраструктурные изменения эндотелия каротидного синуса при атеросклерозе. А – гиперплазия гранулярного эндоплазматического ретикулума (гЭПР) и аппарата Гольджи (АГ) с умеренным расширением цистерн; Б – скопление телец Вейбеля–Паладе (ТВП) и цистерн АГ вблизи люминальной поверхности эндотелиальной клетки (ЭК); В – расширенные цистерны АГ с деструкцией мембран (указано стрелкой); Г – резко расширенная цистерна гЭПР с нарушением целостности мембраны и немногочисленными прикрепленными рибосомами.

были главным образом упрощены, выглядели слабо извитыми или щелевидными, с тенденцией к расхождению контактных поверхностей и образованию щелей между клетками.

Обсуждение

В проведенном исследовании продемонстрированы значительные структурные и функциональные изменения эндотелия каротидного синуса, свидетельствующие о снижении его атромбогенных свойств. Они выражались в значимом повышении экспрессии фФв, адгезии тромбоцитов, эритроцитов и наложения фибрина на поверхности эндотелиоцитов наряду с их деструктивными изменениями, нарушением целостности эндотелиального пласта и повышением проницаемости эндотелия, о чем свидетельствовало упрощение контактов и расхождение контактных поверхностей с формированием щелей между клетками. При нарушении целостности эндотелия или повышении его проницаемости в субэндотелиальный слой проникают многие компоненты крови, включая гемостатические факторы, обладающие хемотаксическими (привлечение моноцитов/макрофагов) и митогенными (стимуляция клеточной пролиферации) свойствами, что стимулирует воспалительную реакцию и дополнительно активизирует эндотелиальные клетки [4]. На формирование провоспалительного фенотипа указывала адгезия лейкоцитов к поверхности эндотелия с их миграцией в субэндотелиальное пространство. Кроме того, часто выявляемые дефекты эндотелиального пласта обуславливают обнажение субэндотелиального слоя, обладающего протромбогенными свойствами [5].

Начало свертывания крови, как известно, требует экспрессии фФв для адгезии и агрегации тромбоцитов, а также воздействия тканевого фактора для активации каскада свертывания [6]. фФв синтезируется в эндотелии и секретируется

в кровотоки и субэндотелиальное пространство, поэтому повышение его содержания в крови, являясь ранним маркером эндотелиальной дисфункции, может быть результатом не только повреждения эндотелиоцитов, но и в первую очередь их активации [7].

Нами продемонстрирована высокая корреляция между экспрессией фФв и выраженностью деструктивных процессов и воспалительных реакций в атеросклеротической бляшке, что может подтверждать высокую значимость данного маркера в отражении активности течения атеросклероза каротидного синуса. Сходные результаты были получены в ряде исследований на животных, в которых отмечена прямая связь между повышением экспрессии фФв в эндотелии аорты и степенью тяжести атеросклероза и воспалительной клеточной инфильтрации в бляшке [8, 9]. В ранее проведенном электронно-микроскопическом исследовании эндотелия аорты крыс с применением антител к фФв было продемонстрировано резкое повышение синтеза фФв в различных моделях повреждения, при этом фФв преимущественно располагался в цистернах гЭПР и АГ [10]. Авторы не наблюдали телец Вейбеля–Паладе и высказали предположение о преимущественно конститутивной секреции фФв в кровотоки и субэндотелиальное пространство при активации эндотелиоцитов, минуя «хранилище» в виде телец Вейбеля–Паладе, служащих для регулируемой секреции в физиологических условиях. Это предположение косвенно подтверждается и в нашем исследовании, поскольку тельца Вейбеля–Паладе были в основном единичными или отсутствовали, их скопления наблюдались лишь в отдельных эндотелиоцитах, а повышенное содержание фФв сочеталось с гиперплазией и гипертрофией гЭПР в эндотелиоцитах.

На основании полученных результатов можно предполагать повышение уровня фФв в крови по мере прогрессирования атеросклероза каротидного синуса вследствие как активации, так и повреждения и деструкции эндотелиоцитов. Данное предположение подтверждается результатами многочисленных клинических исследований, в которых продемонстрированы повышение содержания фФв в крови при атеросклерозе, его факторах риска и осложнениях, а также ассоциация повышения уровня фФв с риском неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [6, 11, 12]. Тем не менее не вполне понятно прогностическое значение данного маркера у асимптомных или относительно здоровых лиц при отсутствии выраженной сердечно-сосудистой патологии, в особенности с учетом того, что синтез и секреция фФв имеет циркадный ритм и в норме повышается с возрастом, после нагрузки и при остром ответе на большое количество биологических стимулов [13]. В этой связи особое значение приобретает метод молекулярной визуализации, способные ультразвуковым методом с контрастным усилением локально оценить уровень активированного фФв на эндотелии, что является признаком формирования его протромботического и провоспалительного фенотипа и высокого риска развития тромбоза [9].

Вторым оцененным маркером атромбогенных свойств эндотелия был ТМ, который синтезируется, но не секретруется эндотелием и является интегральным мембранным гликопротеином, связанным с его поверхностью. Концентрация ТМ в крови напрямую зависит от целостности эндотелия и служит признанным маркером его повреждения при различных патологических условиях [14–16]. ТМ является определяющим фактором тромборезистентности

эндотелия, поскольку, связывая фибрин, он активирует систему протеина С, оказывая антикоагулянтное, фибринолитическое и противовоспалительное действие.

Интенсивность экспрессии ТМ, в отличие от фФв, не была связана с инфильтрацией бляшки моноцитами и макрофагами, а также объемной долей атероматоза в нашем исследовании. Активация атеросклеротического процесса предполагает ответ острой фазы, включающий накопление и активацию моноцитов/макрофагов и высвобождение цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и фактора некроза опухолей. В исследованиях на культуре эндотелиальных клеток продемонстрировано отсутствие изменений содержания ТМ или подавление его синтеза в эндотелии под действием вышеуказанных медиаторов воспаления, что свидетельствует, по-видимому, об отсутствии прямой связи между экспрессией ТМ и воспалительной реакцией. В исследовании экспрессии ТМ в атеросклеротических бляшках коронарных артерий было обнаружено значимое ее снижение [17], что не подтвердилось в проведенном нами исследовании при каротидном атеросклерозе, поскольку наблюдалась значительная вариабельность интенсивности окраски.

Несмотря на отсутствие зависимости экспрессии ТМ от активности атеросклероза можно ожидать повышения его уровня в крови по мере нарастания деструктивных процессов, объема атероматоза и выраженности воспалительной реакции в бляшке вследствие усугубления дистрофических изменений эндотелиоцитов, активации некроза или слушивания эндотелиоцитов с поверхности сосуда, что было продемонстрировано нами ранее [18]. Тем не менее значение концентрации, по нашему мнению, будет сложно интерпретировать, поскольку содержание ТМ в эндотелиоцитах не коррелировало с активностью процесса. Данное предположение согласуется с противоречивыми литературными данными в отношении концентрации ТМ в крови, ничтожно малого у здоровых людей. В одних исследованиях отмечено его повышение при многих сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз [19, 20], в других – его снижение при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца [21–23], в третьих – отсутствие изменений уровня ТМ при ишемической болезни сердца [24] и атеросклерозе сонной артерии [25]. Эти расхождения демонстрируют необходимость понимания точной функциональной значимости и регуляции синтеза ТМ, по-видимому, являющихся более сложными, чем в случае фФв.

Еще одним изученным маркером атромбогенных свойств эндотелия являлась эндотелиальная NO-синтаза, катализирующая образование оксида азота, который, как известно, играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, подавлении агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, т.е. обладает антиагрегантными, противовоспалительными, антигипертензивными и антиатерогенными свойствами [26]. Экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, по нашим данным, не коррелировала с

признаками воспаления и активности деструктивных процессов в бляшке, однако коррелировала с экспрессией ТМ. Во многих клинических исследованиях продемонстрировано снижение биодоступности NO при атеросклерозе, в том числе при асимптомном течении [27], и при наличии всех известных сердечно-сосудистых факторов риска, что может наводить на мысль о снижении экспрессии NO-синтазы в эндотелии при данных состояниях. При этом в ряде исследований отмечено увеличение ее экспрессии, что, по мнению авторов, носило компенсаторный характер [28]. Сохранение сниженной биодоступности в такой ситуации можно отнести на счет описываемого рядом авторов подавления активности NO-синтазы или разделения субъединиц фермента под действием липопротеинов низкой плотности и ангиотензина II с результирующей продукцией супероксида одной из субъединиц и усилением окислительного стресса [29]. Иными словами, повышение экспрессии NO-синтазы может усугублять течение атеросклероза. Впервые отмеченная в настоящем исследовании корреляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ТМ может свидетельствовать о сходных механизмах их регуляции при атеросклерозе, что требует дополнительного изучения.

Отсутствие значимых различий между осложненными и неосложненными бляшками по экспрессии всех трех проанализированных маркеров функции эндотелия может быть связано с тем, что все неосложненные бляшки имели нестабильную структуру, а значит, очень высокий риск развития осложнений. Кроме того, для решения вопроса о надежности того или иного маркера в оценке риска развития осложнений необходимо подтвердить результаты на большем количестве наблюдений, включающих стабильные, нестабильные и осложненные атеросклеротические бляшки.

Заключение

Продemonстрировано выраженное нарушение атромбогенных свойств эндотелия сонной артерии при каротидном атеросклерозе, сопровождающееся дисбалансом продуцируемых им веществ, обладающих разнонаправленным действием на систему гемостаза. Отмечено преобладание в эндотелии прокоагулянтной активности вследствие значимого повышения экспрессии фФв. Повышение содержания фФв не сопровождалось снижением продукции ТМ и NO-синтазы, обладающих атромбогенными свойствами. Напротив, наблюдалась значительная вариабельность содержания ТМ и NO-синтазы; поэтому содержание этих веществ не отражает выраженности воспалительной реакции и деструктивных процессов в бляшке и не рекомендуется в качестве биомаркера прогрессирования каротидного атеросклероза. Установлена высокая диагностическая значимость экспрессии фФв для определения локальной степени активности атеросклеротического процесса в каротидном синусе и риска развития осложнений.

References

1. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol.* 2000; 89(3): 160–167. PMID: 10798271
2. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res.* 2007; 100(2): 158–173. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a. PMID: 17272818.
3. Scherer D.J., Psaltis P.J. Future imaging of atherosclerosis: molecular imaging of coronary atherosclerosis with (18)F positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6(4): 354–367. DOI: 10.21037/cdt.2015.12.02. PMID: 27500093.
4. Falk E., Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol.* 1995; 75(6): 3B–11B. PMID: 7863969.
5. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F. et al. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011; 25(4): 155–167. PMID: 21496978. DOI: 10.1016/j.blre.2011.03.002.
6. van Mourik J.A., Boertjes R., Huisveld I.A. et al. von Willebrand factor propeptide in vascular disorders: A tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94(1): 179–185. PMID: 10381511.
7. Blann A.D., McCollum C.N. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 8(1): 10–15. PMID: 8307205.
8. Theilmeyer G., Michiels C., Spaepen E. et al. Endothelial von willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood* 2002; 99 (12): 4486–4493. PMID: 12036879.
9. McCarty O.J., Conley R.B., Shentu W. et al. Molecular imaging of activated von willebrand factor to detect high-risk atherosclerotic phenotype. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3 (9): 947–955. PMID: 20846630. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.06.013.
10. Reidy M.A., Chopek M., Chao S. et al. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. *Am J Pathol.* 1989; 134(4): 857–864. PMID: 2650559.
11. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2008; 2(1): 4–11.
12. Whincup P.H., Danesh J., Walker M. et al. Von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2002; 23(22): 1764–1770. PMID: 12419296.
13. Nightingale T., Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story. *J Thromb Haemost.* 2013; 11 Suppl 1: 192–201. DOI: 10.1111/jth.12225. PMID: 23809123.
14. Takano S., Kimura S., Ohdama S., Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases. *Blood* 1990; 76(10): 2024–2029. PMID: 2173634.
15. Boffa M.C., Karochkine M., Bérard M. Plasma thrombomodulin as a marker of endothelium damage. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1991; 33(6): 529–530. PMID: 1667951.
16. Seigneur M., Dufourcq P., Conri C. et al. Plasma thrombomodulin — new approach of endothelial damage. *Int Angiol.* 1993; 12(4): 85–93. PMID: 8207313.
17. Laszik Z.G., Zhou X.J., Ferrell G.L. et al. Down-Regulation of Endothelial Expression of Endothelial Cell Protein C Receptor and Thrombomodulin in Coronary Atherosclerosis. *American Journal of Pathology* 2001; 159 (3): 797–802. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61753-1. PMID: 11549570.
18. Evdokimenko A.N. [Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2015; 11(5): 639–647.
19. Pawlak K., Myśliwiec M., Pawlak D. Kynurenine pathway — a new link between endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. *Adv Med Sci.* 2010; 55(2): 196–203. DOI: 10.2478/v10039-010-0015-6. PMID: 20439183.
20. Taylan A., Sari I., Kozaci D.L. et al. Evaluation of various endothelial biomarkers in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2012; 31: 23–28. DOI: 10.1007/s10067-011-1760-z. PMID: 21556780.
21. Salomaa V., Matei C., Aleksic N. et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis. *Lancet.* 1999; 353(9166): 1729–1734. PMID: 10347984.
22. Thorand B., Baumert J., Herder C. et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–1998. *Diabetologia* 2007; 50(3): 545–548. DOI: 10.1007/s00125-006-0568-x. PMID: 17195062.
23. Wu K.K. Soluble thrombomodulin and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(4): 373–375. DOI: 10.1097/01.mol.0000083766.66245.44. PMID: 12865735.
24. Karakas M., Baumert J., Herder C. et al. Soluble thrombomodulin in coronary heart disease: lack of an association in the MONICA/KORA case-cohort study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(5): 1078–1080. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04229.x. PMID: 21320279.
25. Dósa E., Szabó A., Prohászka Z. et al. Changes in the plasma concentration of soluble thrombomodulin in patients with severe carotid artery stenosis after eversion endarterectomy. *Inflamm Res.* 2005; 54(7): 289–294. DOI: 10.1007/s00011-005-1354-9. PMID: 16134058.
26. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34(6): 879–886. PMID: 10598133.
27. Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Shabalina A. A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2015; 9(3): 20–25.
28. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012; 33(7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304. PMID: 21890489.
29. Li H, Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13(2): 161–167. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.006. PMID: 23395155.

Immunohistochemical and ultrasonic signs of the disturbance of anti-thrombogenic properties of endothelium in atherosclerosis of the carotid sinus

A.N. Evdokimenko, T.S. Gulevskaya, M.M. Tanashyan

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: endothelial dysfunction, atherosclerosis of carotid sinus, von Willebrand factor, thrombomodulin, endothelial nitric oxide synthase, morphological study.

Introduction. Endothelial dysfunction is currently believed to play a crucial role in pathogenesis of atherosclerosis. Nevertheless, there are only few studies that demonstrate the relationship between changes in parameters of the atherosclerotic process and the main functional properties of endothelium. In addition, the findings are often controversial, which served as an incentive for this study.

Materials and methods. Thirteen atherosclerotic plaques resected during carotid endarterectomy were subjected to immunohistochemical and electron microscopy examination. The intensity of expression of the von Willebrand factor, thrombomodulin, and endothelial nitric acid synthase was assessed semi-quantitatively and compared to the main parameters of activity and the course of atherosclerosis in a plaque (volume of atheromatosis, lipophagy aggregation, infiltration of the fibrous cap by monocytes and macrophages). Complicated and uncomplicated plaques were also compared.

Results. The level of von Willebrand factor in the carotid sinus endothelium increased as lipids were accumulated in it and as the fibrous cap was infiltrated by monocytes and macrophages ($p < 0.017$), as opposed to the levels of thrombomodulin and en-

dothelial nitric oxide synthase whose expression did not show the activity of the atherosclerotic process and did not correlate with the level of von Willebrand factor. Meanwhile, the expression of thrombomodulin and endothelial nitric oxide synthase correlated with each other ($p = 0.004$). No difference in staining intensity for all three markers was detected between the complicated and uncomplicated plaques. Ultrasonic analysis of endothelium demonstrated the strongly pronounced disturbance of anti-thrombogenicity of the vascular wall as a result of numerous defects of the endothelial stratum, adhesion of blood cells to the arterial surface causing microthrombi formation and activation of endothelial cells along with dystrophic changes in them, necrosis, and exfoliation into the vascular lumen.

Conclusions. The von Willebrand factor is found to have high diagnostic significance in the assessment of activity of the atherosclerotic process in the carotid sinus and the risk of developing complications. Thrombomodulin and endothelial nitric acid synthase are not recommended to be used as biomarkers of progression of atherosclerosis of this localization, since they are not indicative of the intensity of inflammatory response and destructive processes in a plaque.

Контактный адрес: Евдокименко Анна Николаевна – канд. мед. наук, ученый секретарь, науч. сотр. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: annevdokimenko@gmail.com;

Гулевская Т.С. – зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, зав. 1-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в стриатум крыс с токсической моделью болезни Гентингтона

А.В. Ставровская, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Е.В. Коновалова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение. Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, снижением когнитивных функций, поведенческими расстройствами и прогрессирующей гибелью нейронов, прежде всего, в стриатуме. В силу фатального характера БГ актуальным является поиск эффективных методов ее лечения, в т.ч. на основе заместительного клеточного подхода, для чего все шире используются экспериментальные модели данного заболевания.

Цель работы – оценка эффективности и безопасности трансплантации в стриатум крыс с 3-НПК-индуцированной моделью БГ нейрональных предшественников, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здорового донора.

Материалы и методы. Исследовано влияние нейротрансплантации на поведенческие эффекты крыс с моделью БГ, вызванной интрастриатным введением 3-нитропропионовой кислоты (3-НПК). В основной группе животных ($n=11$) в качестве трансплантируемого материала в хвостатые ядра вводили человеческие нейрональные предшественники (5×10^5 в 5 мкл физиологического раствора билатерально), полученные из ИПСК здорового донора; в контрольной группе ($n=10$) – физиологический раствор. Тестирование животных проводилось с помощью системы видеонаблюдения Алу-таде; оценивались показатели двигательной активности в «открытом поле» и условные реакции пассивного избегания (УРПИ).

Результаты. Анализ поведенческих эффектов после трансплантации показал, что введение нейрональных ИПСК-производных в хвостатые ядра крыс с моделью БГ сопровождалось восстановлением горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, чего не наблюдалось в контроле. При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было обнаружено, что у контрольных животных условные реакции избегания были ослаблены, тогда как интрастриатное введение нейронов привело к резкому возрастанию величины латентного периода перехода (ЛП) в темный отсек камеры УРПИ.

Заключение. По данным проведенного пилотного эксперимента на модели БГ, нейротрансплантация с использованием производных ИПСК позволяет восстановить сниженную двигательную активность крыс и улучшить сохранение памятного следа, что способствует коррекции двигательных и когнитивных нарушений, вызванных нейротоксином 3-НПК.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, 3-нитропропионовая кислота, нарушения поведения и памяти, стриатум, нейротрансплантация, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) – тяжелое аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, связанное с экспансией полиглутамин-кодирующих CAG-повторов в гене *HTT* на коротком плече хромосомы 4 [1]. Диагноз БГ в развернутой, ранней и латентной стадиях возможен с помощью прямой ДНК-диагностики [2, 3]. Заболевание характеризуется прогрессирующей дегенерацией нейронов, в первую очередь в скорлупе и хвостом ядра, с последующим вовлечением новой коры и постепенным развитием глобальной атрофии головного мозга [4]. Клинически это проявляется сочетанием нарастающего генерализованного хореического гиперкинеза и других моторных нарушений (включая гипокинезию, мышечную ригидность, атаксию, миоклонии и т.д.), когнитивных нарушений «подкоркового» типа и поведенческих/психиатрических расстройств (раздражительность, агрессив-

ность, депрессия, психозы). Смерть наступает в среднем через 10–15 лет после появления двигательных симптомов заболевания [5, 4].

На сегодняшний день БГ остается неизлечимой, а все применяемые в клинике методы коррекции многообразных психоневрологических нарушений носят симптоматический характер. В настоящее время в мире разрабатывается ряд инновационных подходов к терапии БГ, основанных на подавлении экспрессии мутантного гена, ограничении агрегации полиглутаминовых включений в нейронах ЦНС, модулировании дофаминергической нейротрансмиссии, электрической стимуляции подкорковых структур с помощью имплантированных электродов и др. [6, 7]. Важнейшей задачей при этом признается создание нейропротекторной среды для замедления текущего дегенеративного процесса и/или замещения погибших нейронов. Это можно осуществить либо путем стимулирования эндогенного

нейрогенеза, либо посредством трансплантации клеток, обладающих способностью к нейрональной дифференцировке и интеграции в соответствующие структурно-функциональные церебральные сети [8].

Для БГ существует несколько заместительных терапевтических стратегий, различающихся в т.ч. происхождением трансплантируемых стволовых клеток. Многочисленные исследования последнего десятилетия показали принципиальную возможность получения положительных эффектов такой клеточной терапии [9–13]. Однако лишь открытие феномена *индуцированных плюрипотентных стволовых клеток* (ИПСК) – клеток соматического происхождения, подвергнутых генетическому репрограммированию и способных давать начало любым тканям, предоставляет по настоящему широкие перспективы для регенеративной неврологии, избегая при этом многочисленных иммунологических, этических и других проблем [14, 15]. В силу ряда принципиальных преимуществ использование ИПСК для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и БГ, находится сегодня в центре внимания исследователей всего мира [8, 16–18].

Для изучения патогенеза и разработки методов лечения БГ были получены различные модели *in vivo* и *in vitro*, которые используются в т.ч. при проведении скрининга новых лекарственных средств [7, 19, 20]. Однако оценить эффект клеточной терапии на моделях *in vitro* чрезвычайно сложно, поскольку она на уровне целого организма предполагает взаимодействие трансплантата с клетками и тканями хозяина. Именно поэтому наиболее часто в фундаментальных и доклинических исследованиях используются химические и трансгенные модели БГ на экспериментальных животных. Большинство авторов используют химические модели для индукции БГ, обращаясь к селективным токсинам, в частности – к 3-нитропропионовой кислоте (3-НПК) [21, 22]. 3-НПК проникает через гематоэнцефалический барьер и может быть введена системно, что вызывает гибель центральных нейронов. Механизм действия 3-НПК основан на необратимом ингибировании сукцинатдегидрогеназы в митохондриальной цепи переноса электронов (комплекс II) в клетках мозга, с особой тропностью к нейронам стриатума, что приводит к патологии «гентингтоновского» типа [23]. И хотя патогенез 3-НПК-индуцированной нейродегенерации у крыс существенно отличается от механизмов развития БГ у людей, данная модель довольно точно воспроизводит характерную потерю шипиковых ГАМК-ергических нейронов в полосатом теле и ряд симптомов БГ [24].

Целью работы была оценка эффективности и безопасности трансплантации в головной мозг крыс с 3-НПК-индуцированной моделью БГ нейрональных предшественников, дифференцированных из ИПСК здорового донора.

Материалы и методы

Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 мес (n=21). Животные содержались в виварии института при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для получения метаболической модели БГ ежедневно в течение 2 нед внутрибрюшинно вводили 3-НПК в дозе 15 мг/кг. Через 2 нед после начала введения митохондриального токсина экспериментальные животные были разделены на две группы. Крысам первой группы (n=11) во время стереотаксических операций осуществляли введение в хвостатые ядра человеческих клеток, полученных из ИПСК от здорового донора и дифференцированных по нейрональному типу: в соответствии с описанным ранее протоколами, первоначально из ИПСК были получены нейросферы, которые далее разбивались до моноклеточной суспензии и культивировались в среде для нейронального роста [8]. Для стереотаксического введения были использованы следующие координаты по атласу мозга крыс [25]: AP=1,5; V=2,5; L=4,8. С целью анестезии животным вводили золетил-100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, в качестве премедикации использовали атропин в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

Трансплантацию клеток осуществляли билатерально. В хвостатые ядра вводили суспензию дифференцированных клеток в количестве 5×10^5 в 5 мкл физиологического раствора. Суспензию набирали в 10 мкл микрошприц Гамильтона и вводили с постоянной скоростью в течение 7 мин (0,7 мкл/мин). После инъекции микрошприц оставляли на месте в течение еще 3 мин, а затем медленно извлекали в течение одной минуты и перемещали на противоположное полушарие, где повторяли процесс. За один день до операции и далее ежедневно в течение всего эксперимента животные получали циклоспорин в дозе 15 мг/кг.

Контрольным животным (n=10) в хвостатые ядра вводили физиологический раствор в том же объеме.

Оценку изменений поведения и моторики проводили при помощи тестирования двигательной активности в «открытом поле», а также воспроизведения условных реакций пассивного избегания (УРПИ). При проведении теста в «открытом поле» в течение 3 мин определяли горизонтальную двигательную активность, при этом учитывали общее количество пересеченных квадратов. Воспроизведение пассивных оборонительных реакций оценивали по величине ЛП крыс из ярко освещенного отсека камеры в темный отсек, в котором животные накануне получали не избегаемое болевое воздействие (нанесение удара постоянным электрическим током – 0,2 мА, 3 с). Тестирование реакций УРПИ проводили через 1, 3, 7 и 14 сут после предъявления электрического раздражения.

Фиксирование и анализ поведенческих экспериментов проводили с помощью системы видеонаблюдения за поведением животных Any-maze. Данные обрабатывали в программе Statistica 7.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

По окончании экспериментов животных усыпляли хлороформом, затем декапитировали и извлекали мозг с целью проведения на следующем этапе работы планируемых иммуногистохимических исследований.

Результаты

Хроническое введение 3-НПК приводило к значительному снижению двигательной активности и исследовательско-

го поведения экспериментальных животных в «открытом поле», как это подробно было описано нами ранее при обработке данной экспериментальной модели БГ [26].

Трансплантация в мозг клеток – нейрональных предшественников, дифференцированных из ИПСК, приводила к выраженному увеличению двигательной активности модельных животных (рис. 1). Достоверное повышение количества перемещений крыс отмечалось уже через 10 дней после нейротрансплантации, и этот показатель оставался на высоком уровне спустя 30 дней.

При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было обнаружено, что у контрольных животных условные реакции избегания были ослаблены, все крысы заходили в темный отсек камеры УРПИ с небольшим латентным периодом. Введение нейрональных предшественников в стриатум привело к резкому возрастанию величины ЛП в темный отсек камеры (рис. 2). При этом значительная величина ЛП наблюдалась не только через 1 сут после нанесения болевого раздражения, но и до 7 сут тестирования.

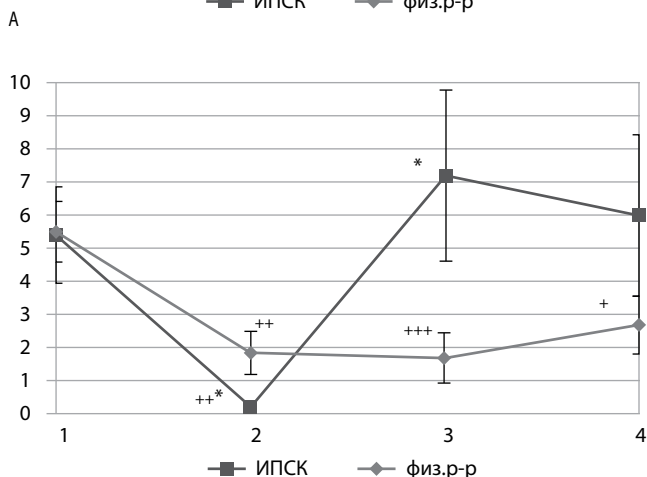
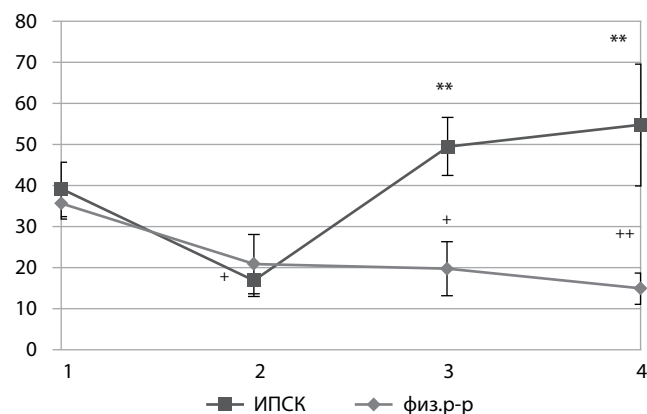


рис. 1: Изменение величины горизонтальной (А) и вертикальной (Б) двигательной активности крыс с токсической (3-НПК) моделью БГ после трансплантации нейрональных предшественников.

По оси ординат: А – число пересеченных квадратов; Б – число стоек. По оси абсцисс: 1 – до введения 3-НПК; 2 – после окончания введения 3-НПК; 3 и 4 – соответственно через 10 и 30 дней после нейротрансплантации. *, ** – различия достоверны между группами; +, ++, +++ – различия достоверны по сравнению с фоном при $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,005$ соответственно.

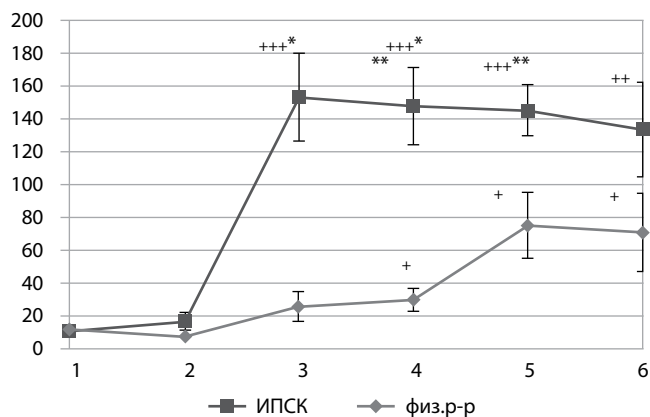


рис. 2: Изменение величины ЛП в темный отсек камеры у крыс с токсической (3-НПК) моделью БГ после трансплантации нейрональных предшественников.

По оси ординат: время в сек.

По оси абсцисс: 1 – приучение к установке; 2 – нанесение болевого раздражения; 3–6 – тестирование реакций воспроизведения условного рефлекса через 1, 3, 7 и 14 сут после нанесения болевого раздражения соответственно.

+, ++, +++ – различия достоверны по сравнению с «2», остальные обозначения – как на рис. 1.

Таким образом, проведенная нейротрансплантация позволила не только восстановить сниженную двигательную активность крыс, но и улучшить у них сохранение памятного следа, т.е. скорректировать нарушения, вызванные введением 3-НПК.

Обсуждение

В большинстве исследований, проведенных на моделях БГ, стволовые клетки трансплантируются непосредственно в стриатум, где они показывают хорошую выживаемость и интеграцию преимущественно в поврежденных участках головного мозга [21, 22, 27–29]. В современной регенеративной медицине ключевыми «игроками» из числа стволовых клеток являются ИПСК [18], исследованные в данной работе.

Успех любых экспериментальных исследований в значительной степени определяется адекватностью выбранной модели изучаемого заболевания [19]. Доказательства, подтверждающие роль нарушений энергетического обмена в клетках при многих нейродегенеративных заболеваниях, в т.ч. и при БГ, привели к более широкому использованию митохондриальных токсинов, таких как 3-НПК, при моделировании на животных соответствующих клинкоморфологических нарушений [30]. Интоксикация 3-НПК в течение нескольких дней приводит к селективному и прогрессирующему поражению полосатого тела, которое имитирует нейропатологический фенотип, наблюдаемый у пациентов с БГ [31].

Одной из основных функций базальных ганглиев является синхронизация двигательных паттернов [32], и значительное ухудшение моторики животных в экспериментах с 3-НПК объясняется специфической дегенерацией ключевого подкоркового образования – хвостатого ядра. С известными оговорками можно предположить, что симптомы, развивающиеся при длительном введении животными 3-НПК, особенно в большей дозе, аналогичны проявлениям наиболее тяжелых форм БГ – ювенильной и поздней акинетико-ригидной [33].

Ранее нами было показано [26], что хроническое введение 3-НПК приводит к значительному снижению двигательной активности экспериментальных животных в «открытом поле» и ухудшению сохранения памятного следа у крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. В настоящем исследовании было обнаружено, что введение в хвостатые ядра нейрональных предшественников, дифференцированных из ИПСК, сопровождается увеличением двигательной активности модельных животных до уровня, наблюдаемого перед началом введения 3-НПК. Кроме того, у таких животных восстанавливается ориентировочно-исследовательское поведение. Эти результаты хорошо согласуются с данными, полученными в ряде других работ по изучению эффекта клеточной терапии на двигательные нарушения у крыс с моделью БГ [16].

Когнитивные нарушения являются одним из основных симптомов, наблюдаемых при БГ. Их в значительной степени связывают с нарушением стрио-фронтальных связей, причем в ряде работ сообщается, что воспроизведение памяти страдает больше, чем хранение [34]. Особый интерес в данной работе представляло исследование эффекта нейротрансплантации на когнитивные функции модельных животных, поскольку таких данных в доступной нам литературе очень мало. Нами было показано, что введение 3-НПК приводит к грубому нарушению воспроизведения реакций пассивного избегания, что говорит об ослаблении когнитивных функций экспериментальных

крыс, нарушении воспроизведения памятного следа и ухудшении процесса обучения. Трансплантация «ранних» нейронов, имеющих потенциал дальнейшей специфической дифференцировки в конкретном микроокружении стриатума, приводит к выраженным положительным изменениям в поведении модельных животных, упрочению рефлекса пассивного избегания, улучшению обучаемости. Процедура оказалась достаточно безопасной как минимум при 30-дневном наблюдении за оперированными животными. На следующем этапе нами будет проведено тщательное иммуногистохимическое исследование мозга оперированных крыс, которое позволит доказательно оценить степень реиннервации стриатума в ответ на введение в пораженную область нейрональных клеток-предшественников.

Проведенное пилотное экспериментальное исследование показало перспективность представленной модели БГ для изучения молекулярных механизмов гибели нейронов при данном заболевании, а также возможность коррекции патологического «гентингтоновского» фенотипа путем трансплантации в стриатум ИПСК-производных нейронального ряда. Полученные данные открывают перспективу разработки новых подходов к терапии БГ и других нейродегенеративных заболеваний на основе технологий клеточного репрограммирования.

Конфликт интересов отсутствует.

References

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72: 971–983. PMID: 8458085.
2. Ivanova-Smolenskaya I.A., Ovchinnikov I.V., Illarionovskiy S.N. et al., [Molecular and genetic testing in diagnostics of sporadic cases of Huntington's chorea]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.Korsakova* 1998; 3: 19–22. (in Russ.).
3. Illarionovskiy S.N. [DNA diagnostics and medicogenetic consultation]. Moscow; MIA, 2004. (in Russ.).
4. Estrada Sanchez A.M., Mejia-Toiber J., Massieu L. Excitotoxic neuronal death and the pathogenesis of Huntington's disease. *Arch. Med. Res.* 2008; 39: 265–276. PMID: 18279698 DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.11.011.
5. Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Illarionovskiy S.N., Nikol'skaya N.N. [Monogenic hereditary diseases of the central nervous system] In: Vel'tishcheva J.E., Temina P.A. *Nasledstvennyye bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey* (eds). [Hereditary diseases of nervous system. Guidelines for doctors]. Moscow: Meditsina, 1998: 9–104. (in Russ.).
6. Illarionovskiy S.N. Huntington's disease as model for studying of neurodegenerative diseases. [Bulleten natsional'ogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy] 2016; 1: 3–11. (in Russ.).
7. Southwell A.L., Ko J., Patterson P.H. Intrabody gene therapy ameliorates motor, cognitive, and neuropathological symptoms in multiple mouse models of Huntington's disease. *J. Neurosci.* 2009; 29: 13589–13602. PMID: 19864571 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4286-09.2009.
8. Nekrasov E.D., Lebedeva O.S., Vasina E.M. et al. [Platform for studying of Huntington's disease on the base of induced pluripotent stem cells]. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii*. 2012; 4: 30–35. (in Russ.).
9. Bachoud-Levi A.-C. Neural grafts in Huntington's disease: Viability after 10 years. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 979–981. PMID: 19833293 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70278-9.
10. Cicchetti F., Saporta S., Hauser R.A. et al. Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 12483–12488. PMID: 19620721 DOI: 10.1073/pnas.0904239106.
11. Kerkis I., Haddad M., Valverde C., Glosman S. Neural and mesenchymal stem cells in animal models of Huntington's disease: past experiences and future challenges. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015; 6: 232. PMID: 26667114 DOI: 10.1186/s13287-015-0248-1.
12. Mauck C., Vazey E., Gordon R., Connor B. Stem cell-based therapy for Huntington's disease. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114: 754–763. PMID: 23097329 DOI: 10.1002/jcb.24432.
13. Reuter I., Tai Y.F., Pavese N. et al. Long-term clinical and positron emission tomography outcome of fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008; 79: 948–951.
14. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126: 663–676. PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
15. Yamanaka S., Blau H.M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 2010; 465: 704–712. PMID: 20535199 DOI: 10.1038/nature09229.
16. Fink K., Crane A. et al., Intrastriatal transplantation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells for treating neuropathological and functional deficits in a rodent model of Huntington's disease. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014; 3: 620–631. PMID: 24657963 DOI: 10.5966/sctm.2013-0151.
17. Fink K., Rossignol J., Lu M. et al. Survival and differentiation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells transplanted into the rat striatum. *Cell Transplant*. 2013 [Epub ahead of print]. PMID: 23879897 DOI: 10.3727/096368913X670958.

18. Peng J., Zeng X. The role of induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res. Ther.* 2011; 2: 32. PMID: 21861938 DOI: 10.1186/scrt73.
19. Stavrovskaya A.V., Konorova I.L., Illarionov S.N. et al., [Technologies of nervous system diseases modeling]. M.A. Piradov, S.N. Illarionov, M.M. Tanashyan (eds). *Nevrologiya XXI veka: diagnosticheskie, lechebnye i issledovatel'skie tekhnologii: Rukovodstvo dlya vrachev. V 3-kh t. T. 3: Sovremennye issledovatel'skie tekhnologii v eksperimental'noy nevrologii. [Neurology of the 21st century: diagnostic, medical and research technologies: Guidelines for doctors in 3 Vol. Vol.3: The modern research technologies in the experimental neurology]. Moscow: OOO «ATMO», 2015: 73–133. (in Russ.)*
20. Cisbani G, Cicchetti F. An in vitro perspective on the molecular mechanisms underlying mutant huntingtin protein toxicity. *Cell Death Dis.* 2012; 3: e382. PMID: 22932724 DOI: 10.1038/cddis.2012.121.
21. Roberts T.J., Price J., Williams S.C., Modo M. Preservation of striatal tissue and behavioral function after neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience.* 2006; 139: 1187–1199. PMID: 16517087 DOI:10.1016/j.neuroscience.2006.01.025.
22. Ryu J.K., Kim J., Cho S.J. et al. Proactive transplantation of human neural stem cells prevents degeneration of striatal neurons in a rat model of Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 68–77. PMID: 15207263 DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.016.
23. Tunes I., Tasset I., Perez De La Cruz V. et al. 3-Nitropropionic acid as a tool to study the mechanisms involved in Huntington's disease: Past, present and future. *Molecules.* 2010; 15: 878–916. PMID: 20335954 DOI: 10.3390/molecules15020878.
24. El Massioui N., Ouary S., Cheruel F. et al. Perseverative behavior underlying attentional set-shifting deficits in rats chronically treated with the neurotoxin 3-nitropropionic acid. *Exp. Neurol.* 2001; 172: 172–181. PMID: 11681849 DOI: 10.1006/exnr.2001.7766.
25. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Academic Press, 1998.
26. Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamshikova N.G. et al. [Experience of the experimental modeling of Huntington's disease]. *Annaly klinicheskoi i neksperimentalnoi nevrologii.* 2015; 3: 49–55.
27. Bantubungi K., Blum D., Cuvelier L. et al. Stem cell factor and mesenchymal and neural stem cell transplantation in a rat model of Huntington's disease. *Mol. Cell Neurosci.* 2008; 37: 454–470. PMID: 18083596 DOI: 10.1016/j.mcn.2007.11.001.
28. Johann V., Schiefer J., Sass C. et al. Time of transplantation and cell preparation determine neural stem cell survival in a mouse model of Huntington's disease. *Exp Brain Res.* 2007; 177: 458–470. PMID: 17013619 DOI: 10.1007/s00221-006-0689-y.
29. Lee S.T., Chu K., Park J.E. et al. Intravenous administration of human neural stem cells induces functional recovery in Huntington's disease rat model. *Neurosci. Res.* 2005; 52: 243–249. PMID: 15896865 DOI: 10.1016/j.neures.2005.03.016.
30. Shear D.A., Haik K.L., Dunbar G.L. Creatine reduces 3-nitropropionic-acid-induced cognitive and motor abnormalities in rats. *Neuroreport.* 2000; 11: 1833–1837. PMID: 10884028.
31. Rossignol J., Boyer C., Lévêque X. et al. Mesenchymal stem cell transplantation and DMEM administration in a 3-NP rat model of Huntington's disease: Morphological and behavioral outcomes. *Behav. Brain Res.* 2011; 217: 369–378. PMID: 21070819 DOI: 10.1016/j.bbr.2010.11.006.
32. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res.* 2000; 127: 381–404. PMID: 11142037.
33. Brouillet E., Jacquard C., Bizat N., Blum D. 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J. Neurochem.* 2005; 95: 1521–1540. PMID: 16300642 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03515.x.
34. Becker S., Lim J. A computational model of prefrontal control in free recall: strategic memory use in the California Verbal Learning Task. *J. Cogn. Neurosci.* 2003; 15: 821–832. PMID: 14511535 DOI: 10.1162/089892903322370744.

Transplantation of neuronal precursors derived from induced pluripotent stem cells into the striatum of rats with the toxin-induced model of Huntington's disease

A.V. Stavrovskaya, N.G. Yamshchikova, A.S. Of'shanskiy, E.V. Konovalova, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Huntington's disease, 3-nitropropionic acid, behavior and memory disorders, striatum, neurotransplantation, induced pluripotent stem cells.

Introduction. Huntington's disease (HD) is a severe neurodegenerative disorder characterized by choreic hyperkinesia, cognitive decline, behavioral disorders, and progressive neuronal death, mostly in the striatum. Since HD is a fatal disorder, searching for efficient treatment methods, including those based on cell replacement therapy, is quite relevant. The experimental models of HD are used increasingly often.

The objective of the study was to assess effectiveness and safety of transplantation of neuronal precursors differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) from a healthy donor into the striatum of rats with 3-NPA-induced HD model.

Materials and methods. We studied the influence of neurotransplantation on the behavioral effects in rats with HD model induced by intra-striatal injection of 3-nitropropionic acid (3-NPA). In the study group of animals (n=11), human neuronal precursors derived from iPSCs of a healthy volunteer were transplanted into the caudate nuclei (5×10^5 per 5 μ l of normal saline solution bilaterally); the control group of animals (n=10) received normal

saline solution. The animals were tested using the Any-maze video tracking system; the parameters of the open-field test and the conditioned avoidance response test were evaluated.

Results. An analysis of behavioral effects after transplantation demonstrated that introduction of neuronal iPSC derivatives into the caudate nuclei of rats with induced HD model was accompanied by recovery of motor activity of the animals (horizontal and vertical), as opposed to the control group. It was found during testing the reproducibility of the conditioned avoidance responses that the conditioned avoidance responses in control animals were weakened, whereas intra-striatal transplantation of neurons abruptly increased the latency of moving into the dark compartment of the chamber in the conditioned avoidance response test.

Conclusions. The pilot experiment using the HD model showed that neurotransplantation using iPSC derivatives recovers the reduced motor activity in rats and improves memory trace keeping, which contributes to correction of motor and cognitive disorders induced by 3-NPA neurotoxin.

Контактный адрес: Ставровская Алла Вадимовна – канд. биол. наук, зав. лаб. эксперим. патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии». 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. E-mail: alla_stav@mail.ru;

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

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

Коновалова Е.В. – науч. сотр. лаб. клинич. и эксперим. нейрхимии;

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

Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло

М.В. Губанова, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Синдром Элерса–Данло (СЭД) IV (сосудистого) типа – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, возникающее в результате мутации в гене проколлагена-III (COL3A1). Пациенты с этим синдромом склонны к разрывам артерий и полых органов. Среди всех вариантов СЭД IV тип составляет примерно от 5 до 10% случаев. Сосудистые осложнения могут проявиться во всех анатомических областях, с тенденцией к поражению артерий крупного и среднего диаметра. Типичными осложнениями являются: диссекция позвоночных и сонных артерий на экстра- и интракраниальном уровнях, каротидно-кавернозная фистула, аневризма. Диагноз ставится на основании больших и малых клинических критериев и может быть подтвержден лабораторно – выявлением количественного или качественного нарушения синтеза коллагена III типа культивируемыми фибробластами или идентификацией мутации в гене COL3A1. К инвазивным методам диагностики и хирургическим вмешательствам следует прибегать в случаях возникновения потенциально опасных для жизни осложнений. В настоящее время не существует специфического лечения СЭД. Результаты исследования с использованием β-блокатора целипролола продемонстрировали снижение сосудистых осложнений при СЭД IV типа. Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и средства, уменьшающие концентрацию трансформирующего фактора роста-β, открывают новые перспективы консервативного лечения данной патологии и улучшают прогноз на ближайшее будущее.

Ключевые слова: синдром Элерса–Данло IV типа, сосудистый тип, ген COL3A1, коллаген, мутация, диссекция, аневризма.

Введение

Синдром Элерса–Данло (СЭД) – гетерогенная группа редких (орфанных) наследственных соединительнотканых заболеваний, обусловленных мезодермальной дисплазией. Синдром характеризуется вариабельностью возраста дебюта и выраженным клиническим полиморфизмом, обусловленным вовлечением элементов стромы разных органов и тканей организма. Он назван в честь дерматологов Эдварда Элерса (Дания) и Генри Александра Данло (Франция), впервые в начале XX века наиболее полно описавших соответствующие клинические проявления. СЭД известен в литературе также под названиями «гиперэластическая кожа», «эластическая фибродисплазия», «каучуковый человек», несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова–Элерса–Данлоса, синдром Sack–Varabas и др. В отечественной литературе основные клинические признаки синдрома описаны в 1891 г. А.Н. Черногубовым.

Первая классификация СЭД с выделением классического, умеренного (варикозного) и васкулярного (артериального) типов была предложена А. Psick. Varbas в 1967 г. В дальнейшем она претерпевала неоднократные изменения, отражая этапы накапливаемых знаний. Р. Beighton (1970) и V.A. McKusick (1972) выделили 11 типов СЭД. Позже, на Международном конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани (Берлин, 1986) была проведена формализация номенклатуры, и типы IX и XI расценены как самостоятельные нозологические формы, не относящиеся к СЭД [1]. Таким образом, было выделено 9 типов синдрома, обозначенных римскими цифрами от I до X с пропуском IX типа. В данной классификации сосудистый тип СЭД обозначен как IV тип. Обобщение клинического опыта на основе вновь полученных биохимических и молекулярно-генетических знаний позволило группе исследователей разработать и в 1997 г. в городе Вильфранш-сюр-Мер (Франция) принять обновленную классификацию СЭД с

выделением 6 его типов: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис. Данная классификация, более известная как Вильфраншские диагностические критерии, предполагает постановку диагноза СЭД на основании больших и малых диагностических критериев. Большие критерии имеют высокую диагностическую специфичность, так как редко встречаются при других вариантах данного заболевания и в общей популяции. Наличие двух или более больших критериев является основанием для постановки клинического диагноза СЭД, который при возможности необходимо подтвердить лабораторно. Малые критерии обладают меньшей диагностической специфичностью и в отсутствие большого признака не являются достаточными для постановки диагноза. Их наличие позволяет предполагать определенный тип соединительнотканной дисплазии и указывать на необходимость наблюдения за пациентом [1–4]. Наряду с Вильфраншскими критериями до настоящего времени равноценно используется и классификация 1986 г., в которой сосудистый тип СЭД обозначен как IV тип.

Сосудистый вариант СЭД зарегистрирован в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) под номером 130050. Редкость патологии, трудности постановки диагноза, несмотря на значительное число клинических описаний с молекулярно-генетической верификацией, ограничивают возможности системного анализа синдрома. Диагноз довольно часто ставится только после развития тяжелого осложнения, характерного для этого заболевания, или посмертно [5–7]. Среди всех вариантов СЭД сосудистый тип составляет от 5 до 10% [3, 6]. По данным отдельных исследований, распространенность сосудистого варианта СЭД составляет от 1/10000–1/25000 до 1/90000–1/200000 при отсутствии этнической предрасположенности [3, 5, 8]. Средняя продолжительность жизни – 48–51 год [3, 8]. Она зависит от пола (меньше у мужчин) и от типа мутации [5]. Проведенный G.P. Melanie с соавторами (2014) анализ по-

казал, что в течение первых 20 лет жизни 18% летальных исходов приходится на мужской пол и 7% — на женский, а с 20-летнего возраста кривые продолжительности жизни для мужчин и женщин выравниваются. У детей осложнения развиваются крайне редко, в возрасте до 20 лет — у 25%, в возрасте до 40 лет — у 80% пациентов. У взрослых основным тяжелым осложнением, обусловленным несостоятельностью коллагена, является разрыв кишечника. Характер повторного осложнения, как правило, не зависит от характера первого [4, 9]. Другими жизнеугрожающими осложнениями и причинами смерти при сосудистом типе СЭД являются разрывы артерий крупного и среднего диаметра, а также разрывы других полых органов, в первую очередь беременной матки [2, 3].

Этиология и патогенез

Сосудистый тип СЭД имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связан с гетерозиготными мутациями в гене *COL3A1* на хромосоме 2q24.3-q31, что приводит к продукции дефектного $\alpha 1$ -протеина проколлагена III типа [4, 8, 10–12]. Следствиями мутаций могут быть как структурный дефект, так и дефицит коллагена III типа. Генетический дефект коллагена III типа и его преимущественная представленность в коже, артериях, полых органах определяют локализацию и характер осложнений при сосудистом варианте СЭД — расслоение/разрыв артерий, перфорации кишечника и других полых органов [6, 13–16].

Коллаген III типа принадлежит к гомотримерным фибриллярным коллагенам. Он формируется при сочетании трех мономеров или α -цепей [15–19]. Коллаген синтезируется в форме предшественника — макромолекулы проколлагена. До появления во внеклеточном пространстве синтез α -цепей проколлагена происходит с помощью полирибосом гранулярного эндоплазматического ретикула (ЭПР) и комплекса Гольджи. Внеклеточное связывание трех спиралевидных полипептидных $\alpha 1$ (III)-цепей, стабилизированных водородными связями, приводит к образованию фибрилл с их последующим созреванием в волокна III типа коллагена [3, 13, 20]. Последовательность аминокислот тройной спирали характеризуется повторами глицин-X-Y последовательностей, где X и Y часто являются, соответственно, аминокислотами пролином и гидроксипролином. Для того чтобы обеспечить правильное связывание α -мономеров, не должно быть перерывов в повторах глицин-X-Y триплетов, и длина тройной спирали должна оставаться одинаковой для каждой α -цепи [3, 20]. После сборки полипептидных цепей специфические молекулы пролина гидроксилируются. Недостаточное гидроксилирование пролина ведет к формированию нестабильных коллагеновых волокон. Для гидроксилирования необходимы различные кофакторы и присутствие ряда веществ (O_2 , Fe^{2+} , витамин C, α -кетоглутарат).

К настоящему времени описано более 570 мутаций в гене *COL3A1* [4, 16, 21, 22]. Наиболее распространенными являются миссенс-мутации с заменой глицина на другую аминокислоту во всех местах третичной спирали. Эти мутации приводят к снижению синтеза нормального коллагена III типа до 10–15% [23]. Вторыми по частоте встречаемости являются мутации с потерей сайта сплайсинга, что приводит к пропуску экзона [4, 12, 18, 24–26]. Реже встречаются геномные делеции и null-мутации с обрывом трансляции. Мутации со снижением синтеза нормального коллагена менее чем на 50% сопряжены с более мягким клиническим

фенотипом (например, присутствие только одного большого и малого диагностического критерия), задержкой сосудистых осложнений в среднем на 10–15 лет, отсутствием кишечных осложнений и увеличением продолжительности жизни [21, 23, 27–29]. Таким образом, характер мутаций в гене *COL3A1* влияет на фенотипические проявления и течение заболевания у больных СЭД.

Механизмами, через которые реализуется действие мутации, являются нарушение биосинтеза и фибриллогенеза коллагена, нарушение взаимоотношений с компонентами межклеточного матрикса (протеогликанами и эластином), изменения фибробластов и гладкомышечных клеток, включение иммунных реакций с участием макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток [13, 21, 30].

Морфологические изменения артериальной стенки при СЭД сходны с таковыми при фиброзно-мышечной дисплазии [6]. В кожных биоптатах выявляются разреженная дерма и редкие группы коллагеновых волокон неправильной формы с неупорядоченным расположением [3]. При электронной микроскопии обнаруживается расширение гранулярного ЭПР фибробластов кожи, нарушение структуры эластина, снижение секреции проколлагена III типа, изменение формы, диаметра и нарушение распределения пучков коллагеновых фибрилл, исчезновение или нарушение типичной D-периодической поперечной исчерченности, фибриллярно-гранулярные отложения внутри внеклеточного матрикса и накопление в нем микрокальцификатов. Митохондрии выглядят отечными, некоторые имеют электронно-плотный матрикс, разрушенные кристы [17, 22, 31]. Ряд ультраструктурных изменений сходен с находками, которые были получены при исследовании артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий без соединительнотканного заболевания в анамнезе [32]. Признается, что другие типы клеток, которые продуцируют элементы экстраклеточного матрикса (ЭКМ), например, гладкомышечные клетки сосудов, при СЭД могут иметь изменения, отличные от таковых в фибробластах. Вполне возможно, что изучение именно этих клеток поможет лучше понять основы коллагенопатий [33].

В последние годы проводится активный поиск биомаркеров заболевания среди показателей, сопряженных с ведущими механизмами патологии. Значительное число исследований посвящено уточнению роли трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) при наследственных заболеваниях соединительной ткани. Выявлено повышение уровня данного плейотропного цитокина при сосудистом типе СЭД [34–36]. Предполагается, что в условиях дефицита коллагена III TGF- β стимулирует деградацию ЭКМ в первую очередь благодаря повышению экспрессии генов матричных металлопротеиназ, что приводит к протеолитической деструкции ЭКМ. Не исключается, что повышение уровня TGF- β является компенсаторным по отношению к дефекту коллагена III [36–38]. С этим согласуется и уточненная К.Т. Ong с соавторами (2010) роль TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ в синтезе коллагена, а также роль TGF- $\beta 3$ в организации рубцовой ткани, что позволяет расценивать повышение TGF- β в качестве физиологического ответа организма на нарушения синтеза коллагена и текущие репаративные процессы в коже или артериальной стенке.

R. Morissette с соавторами (2014) при сосудистом варианте СЭД выявили повышение в плазме факторов воспаления и ангиогенеза — TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, белка хемотаксиса моно-

цитов-1 (MCP-1), С-реактивного белка (СРБ), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), при снижении уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8). Не было найдено изменений уровня TGF- β 1 и - β 2 у пациентов с СЭД и их родственников с наличием признаков заболевания, но без сосудистых осложнений. Авторами был сделан вывод, что указанные биомаркеры могут коррелировать с присутствием сосудистой патологии, но не обязательно с тяжестью или активностью заболевания. В отличие от этого уровни ICAM-1 и VCAM-1 коррелируют с тяжестью СЭД.

Клинические проявления

Клинические проявления СЭД включают признаки, соответствующие большим и малым Вильфраншским диагностическим критериям, указывающим на системное поражение. Для постановки диагноза необходимо наличие двух и более больших диагностических критериев. Малые критерии самостоятельного диагностического значения не имеют [2].

Большие диагностические критерии:

1. Тонкая просвечивающая кожа с проступающим венозным рисунком.
2. Предрасположенность к сосудистым, кишечным и маточным разрывам или слабости.
3. Легкое образование синяков, ранимость и кровоточивость.
4. Характерные черты лица.

Малые диагностические критерии:

1. Преждевременное старение конечностей (акрогерия).
2. Гипермобильность преимущественно малых суставов (межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кисти).
3. Разрыв сухожилий и мышц.
4. Эквиноварусная деформация стопы (косолапость).
5. Раннее варикозное расширение вен.
6. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула.
7. Пневмоторакс/пневмогемоторакс.
8. Ретракция (оседание) десен, их недоразвитие.
9. Отягощенный семейный анамнез, внезапная смерть близких родственников.

Особого внимания у больных с подозрением на сосудистый тип СЭД заслуживают некоторые внешние особенности пациентов, отличающие данное заболевание от других типов дисплазий. Характерным является изменение размеров и формы лица (дисморфия). Лицо из-за недостатка подкожно-жирового слоя выглядит истощенным с выступающими скулами и впалыми щеками, глаза — запавшими или выпуклыми, часто с темной пигментацией и тонкими телеангиэктазиями на веках. Нос тонкий, как и губы, особенно верхняя, края которой часто не определяются. Могут быть слегка оттопыренные уши. На коже лица и рук отмечаются признаки раннего старения, что позволило при описании использовать термин «акрогерия». Синдром может также проявляться без характерных черт акрогерии, что, по мнению ряда исследователей, затрудняет клиническую диагностику [3, 11]. Кожа аномально тонкая и бледная, гладкая, мягкая и бархатистая. Поскольку она очень прозрачная, то подкожные вены отчетливо видны, особенно на грудной клетке, плечах, иногда на животе, на нижней части спины при наклоне туловища вперед. Однако явной гиперэластичности кожи при сосудистом типе СЭД не отмечается, в отличие от классического и гипермобильного вариантов

СЭД. Наблюдается хрупкость и ранимость кожи, хотя менее отчетливая, чем при классическом варианте. Это приводит к образованию синяков, кровоточивости, ранам с аномально длительным процессом рубцевания. Типичными являются вторичное расширение рубцовой ткани, отложения остаточного гемосидерина и формирование келоидных рубцов. Отличительной особенностью сосудистого типа СЭД по сравнению с другими вариантами считается периодическая дислокация плеча [3, 8].

Неврологические проявления СЭД сосудистого типа, в соответствии с его названием, обусловлены поражением сосудов. Наиболее часто встречаются диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий, как экстра-, так и интракраниальных отделов [3, 39], реже — каротидно-кавернозные фистулы и аневризмы [40]. В наблюдении K. N. North и соавторов (1995), среди 202 пациентов с генетически и биохимически подтвержденным сосудистым вариантом СЭД у 19 (9%) пациентов в возрасте от 17 до 48 (средний возраст — 28,3 лет) развились церебральные сосудистые осложнения — аневризмы с вторичным внутричерепным кровоизлиянием, каротидно-кавернозные фистулы и диссекции магистральных артерий головы, осложненные нарушением мозгового кровообращения. В наблюдении M. G. Perin и соавторов (2014) среди 630 больных с сосудистым типом СЭД у 27 (5 мужчин, 22 женщины, средний возраст — 30,9 лет) отмечались каротидно-кавернозные фистулы и у 58 пациентов (26 мужчин, 32 женщины) — диссекции внутренних сонных или позвоночных артерий, которые в 8 случаях завершились летальным исходом. Данные наблюдения позволяют рассматривать СЭД IV типа в качестве возможной причины инсульта в молодом возрасте [3, 9, 60]. Раннее уточнение причины инсульта у этих пациентов является крайне важным из-за потенциального риска, сопряженного с дальнейшими небезопасными исследованиями и хирургическими вмешательствами [8].

Церебральные аневризмы при сосудистом варианте СЭД, по данным некоторых исследователей, встречаются в 4% случаев, причем у половины из этих пациентов аневризмы становятся причиной внутричерепных кровоизлияний [3, 40]. Указанная распространенность церебральных аневризм при СЭД выше, чем в общей популяции, где частота неразорвавшихся аневризм составляет 0,5–1% [3]. Однако, согласно другим исследованиям, данная частота отражает встречаемость не только «истинных» (фузиформных) аневризм, но, главным образом, ложных и расслаивающих [41–44]. Например, диссекция имеет тенденцию к псевдоаневризматическому расширению сосуда, которое может вызывать стеноз самой артерии и сдавливание окружающих тканей, а при интракраниальной локализации — стать причиной субарахноидального кровоизлияния; пристеночные тромбы могут служить источником эмболии [45]. Многие авторы рекомендуют периодическое (ежегодно или 1 раз в 2 года) исследование сосудов у больных с уточненным СЭД [3, 47]. Неинвазивные методы (компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное ультразвуковое исследование) у пациентов с подтвержденным диагнозом сосудистого варианта СЭД применяются для ранней диагностики артериальных осложнений [3, 47]. Проведение дигитальной субтракционной ангиографии данным больным противопоказано из-за высокой частоты осложнений непосредственно в точке прокола или разрыва/расслоения артериальной стенки как в месте ее пункции, так и на удалении [39]. Соотношение между риском и пользой любого диагностического вмеша-

тельства должно быть тщательно оценено, а инвазивные диагностические процедуры выполнены только в случаях, когда планируется дальнейшее хирургическое вмешательство [6, 44]. Находка ранее не диагностированной или быстро расширяющейся аневризмы требует тщательного мониторинга [3].

Другие неврологические проявления при сосудистом типе СЭД включают головную боль, эпилептические приступы, невралгии отдельных нервов или целых сплетений, миалгии, мышечную гипотонию и слабость [48].

Нецеребральные сосудистые осложнения могут быть жизнеугрожающими, завершающимися летальным исходом в молодом возрасте. Так, среди 630 пациентов, наблюдавшихся М.Г. Рерин и соавторами (2014), у 22% отмечены аневризмы, диссекции или разрывы аорты, которые в большинстве случаев (68%) закончились летальным исходом, а у 4% – аневризмы, диссекции или разрывы коронарных артерий. Средний возраст больных при развитии осложненной составил 30,8 лет (25 лет – для мужчин и 33,5 лет – для женщин).

Поражение внутренних органов в основном проявляется их клинически значимыми разрывами. Специальные исследования органной «слабости» вследствие несостоятельности коллагена не проводились. Большинство перфораций происходит в сигмовидном отделе толстого кишечника, но иногда они могут затрагивать и тонкий кишечник. Следует отметить, что смертность из-за кишечных перфораций у пациентов, страдающих СЭД сосудистого типа, является относительно низкой и оценивается в 2% [4]. Существует высокий риск (50%) повторных перфораций ободочной кишки и несостоятельности анастомоза в случае сегментарной резекции с восстановлением проходимости кишечника по типу «конец-в-конец». В связи с этим предпочтительным подходом в лечении является частичная колэктомия с установкой колостомы, возможно, с последующим вторичным восстановлением непрерывности кишечника [3]. Имеются единичные описания спонтанных разрывов селезенки и печени у пациентов с СЭД [49]. Исследователи указывают на высокий риск разрыва матки в третьем триместре и сразу после родов у женщин, страдающих СЭД IV типа. По данным различных источников, материнская смертность у таких пациентов составляет около 12% [3, 4]. Контролируемых исследований с оценкой преимуществ кесарева сечения, проводимого с целью сведения к минимуму риска разрыва матки при ее сокращении в процессе родоразрешения, не проводилось. Было предложено профилактическое применение десмопрессина для контроля первичного гемостаза [50]. Беременных женщин с сосудистым вариантом СЭД рекомендовано относить к группе риска и наблюдать в специализированных центрах [3, 51, 52].

Диагностика

Диагноз СЭД сосудистого типа основывается на типичных клинических проявлениях, развитии характерных тяжелых осложнений и наследственной отягощенности. Заболевание может быть заподозрено при наличии тонкой ранимой кожи, гипермобильности суставов в сочетании с кослапостью [3, 9].

Лабораторная диагностика СЭД требует специализированного оборудования и не является широкодоступной. Она заключается в выделении фибробластов из биоптатов кожи

с их последующим культивированием, количественной и качественной оценкой секретируемого ими коллагена III. Диагноз подтверждается по выявлению аномальной миграции $\alpha 1(\text{III})$ -цепей проколлагена при электрофорезе белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия по методу Лэммли [3, 9, 16].

Тенденция к кровоизлияниям при СЭД IV типа обусловлена слабостью сосудистой стенки, а не коагуляционными нарушениями [3, 8]. Хроническое повреждение сосудистой стенки может осложниться системным воспалительным ответом с повышением СРБ, что служит маркером активности заболевания. Это обосновывает целесообразность мониторинга уровня СРБ при СЭД IV типа [5, 33].

При генетической диагностике следует учитывать, что в семьях, отягощенных СЭД, велика вероятность выявления новых мутаций [21, 26]. На мутации, возникшие *de novo*, приходится около половины всех случаев заболевания [3, 7, 8, 23, 46]. Обнаружение мутации в гене *COL3A1* обеспечивает точность диагностики СЭД, однако чувствительность стандартного мутационного скрининга данного гена составляет только 61% [7], по-видимому, вследствие генетической гетерогенности СЭД. После подтверждения диагноза на генетическом уровне следует проводить семейный скрининг у близких родственников.

Лечение

Специфическое лечение СЭД сосудистого типа в настоящее время отсутствует. Помимо симптоматического лечения проводятся профилактические мероприятия и генетическое консультирование. Пациентам следует рекомендовать носить с собой письмо или карту с указанием характера их болезни, группы крови и контактных данных врача [3]. Пациентам и их семьям должна быть оказана психологическая помощь и поддержка. Следует избегать приема антиагрегантов, антикоагулянтов и препаратов, повышающих артериальное давление [3, 8].

P. Vouyougie и соавторы (2004) показали, что аномально малая толщина комплекса интима–медиа артерий эластического типа у пациентов с СЭД IV типа определяет повышенный гемодинамический сосудистый стресс, что может увеличить частоту артериальной диссекции во время гемодинамических перепадов. Исследованиями последних лет установлено, что использование блокатора $\beta 1$ -адренорецепторов целипролола, а также ингибитора ренин-ангиотензиновой системы лозартана снижает риск сосудистых осложнений при СЭД IV типа [53–56], что может быть связано как раз с уменьшением сосудистого гемодинамического стресса. Кроме того, ингибиторы рецепторов ангиотензина II (лозартан и др.) могут уменьшать синтез TGF- β [55]. Последнее обстоятельство открывает новые перспективы консервативного лечения СЭД на основе использования фармакологических средств, уменьшающих концентрацию TGF- β [43, 53]. В экспериментах на мышечных моделях соединительнотканых дисплазий использование антител к TGF- β предотвращало развитие серьезных сосудистых осложнений [57]. Относительно недавно антагонистический эффект в отношении активности TGF- β и матричных металлопротеиназ обнаружен у доксициклина [30, 33, 57].

Еще одним перспективным направлением в разработке персонализированных методов лечения СЭД может стать при-

менение аллель-специфической РНК-интерференции, подавляющей экспрессию мутантного аллеля гена *COL3A1* [58].

В случае возникновения артериальных, кишечных или маточных осложнений требуются немедленная госпитализация и при необходимости – хирургическое вмешательство. Обычно при развитии артериальной диссекции рекомендуется консервативное лечение [3, 23, 59].

Серьезные артериальные осложнения при СЭД требуют проведения реконструктивных операций с использованием соответствующего материала (стенты, протезы, микроспираль для эмболизации аневризм). Несмотря на все меры предосторожности, у части пациентов возникают послеоперационные геморрагические осложнения, несостоятельность анастомозов или трансплантатов. В настоящее время имеется недостаточно информации об использовании стентов для лечения сосудистых осложнений при СЭД IV типа. Риск артериального разрыва или диссекции на отдалении от точки пункции является высоким [3, 39, 43]. Во всех случаях обязателен продленный послеоперационный мониторинг и повторный контроль с помощью неинва-

зивных методов визуализации. Важно, чтобы пациентам, страдающим СЭД IV типа, не проводились хирургические косметические процедуры или операции без достаточных оснований, например, удаление варикозно расширенных вен [41].

Семьям с установленной мутацией может быть предложена молекулярная пренатальная диагностика СЭД.

Постановка диагноза сосудистого варианта СЭД вызывает значительные трудности, особенно в отсутствие патогномоничных биомаркеров при стертых и неспецифичных клинических проявлениях, общих с другими нозологическими формами соединительнотканых дисплазий. Однако предположение о наличии у больного заболевания на раннем клиническом этапе дает возможность проинформировать пациента о вероятности осложнений, а также о доступных и необходимых профилактических мерах, что позволит отсрочить потенциально жизнеугрожающие ситуации или обеспечить высокую степень готовности к ним.

Конфликт интересов отсутствует.

References

1. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 29: 581–594. DOI:10.1002/ajmg.1320290316 PMID:3287925.
2. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 77: 31–37. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O PMID:9557891
3. Germain D. P. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 32. DOI:10.1186/1750-1172-2-32 PMID:17640391.
4. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 673–680. DOI:10.1056/NEJM200003093421001 PMID:10706896.
5. Pepin M.G., Schwarze U., Rice K.M. et al. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet. Med.* 2014; 16: 881–888. DOI:10.1038/gim.2014.72 PMID:24922459.
6. Pereira F., Cardoso T., Sá P. Spontaneous dissection of the renal artery in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Case Rep. Crit. Care.* 2015; article ID 804252. DOI:10.1155/2015/804252 PMID:26175915.
7. Rebelo M., Ramos L., Lima J. et al. Ehlers-Danlos syndrome Type IV in association with a (c.970G>A) mutation in the COL3A1 gene. *Acta Med. Port.* 2011; 24: 1079–1086. PMID:22713205.
8. Germain D.P., Herrera-Guzman Y. Vascular Ehlers–Danlos syndrome. *J. Ann. gen.* 2004; 47: 1–9. DOI:10.1016/j.anngen.2003.07.002 PMID:15127738.
9. North K.N., Whiteman D.A., Pepin M.G. et al. Cerebrovascular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (6): 960–964. DOI:10.1002/ana.410380620 PMID:8526472.
10. Emanuel B.S., Cannizzaro L.A., Seyer J.M. et al. Human $\alpha 1$ (III) and $\alpha 2$ (V) procollagen genes are located on the long arm of chromosome 2. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985; 82: 3385–3389. DOI:10.1073/pnas.82.10.3385 PMID:3858826.
11. Pope F.M., Nicholls A.C., Jones P.M. et al. EDS IV (acrogeria): new autosomal dominant and recessive types. *J. R. Soc. Med.* 1980; 73(3): 180–186. PMID:7230200.
12. Schwarze U., Goldstein J.A., Byers P.H. Splicing defects in the COL3A1 gene: marked preference for 5' (donor) splice-site mutations in pa-

- tients with exon-skipping mutations and Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 61: 1276–1286. DOI:10.1086/301641 PMID:9399899.
13. Serov V.V., Shehter A.B. Soedinitel'naja tkan' (funkcional'naja morfologija i obshhaja patologija) [Connective tissue (functional morphology and general pathology)]. Moscow: Medicina, 1981. (in Russ.)
14. Layman D.L., Epstein E.H. Jr., Dodson R.F. et al. Biosynthesis of type I and III collagens by cultured smooth muscle cells from human aorta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1977; 74(2): 671–675. DOI:10.1073/pnas.74.2.671 PMID:322138.
15. Liu X., Wu H., Byrne M. et al. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development (gene targeting Ehlers–Danlos syndrome type IV aortic rupture). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94: 1852–1856. DOI:10.1073/pnas.94.5.1852 PMID:9050868.
16. Pope F. M., Martin G.R., Lichtenstein J.R. et al. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1975; 72: 1314–1316. DOI:10.1073/pnas.72.4.1314 PMID:1055406.
17. Byers P.H., Holbrook K.A., McGillivray B. et al. Clinical and ultrastructural heterogeneity of type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Hum. Genet.* 1979; 47(2): 141–150. DOI:10.1007/bf00273196 PMID:437782.
18. Dalglish R. The Human Collagen Mutation Database 1998. *Nucleic. Acids. Res.* 1998; 26(1): 253–255. DOI:10.1093/nar/26.1.253 PMID:939984.
19. Kuivaniemi H., Tromp G., Prockop D.J. Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum. Mutat.* 1997; 9: 300–315. DOI:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<300::AID-HUMU2>3.0.CO;2-9 PMID:9101290.
20. Hjem A., Kormak D. *Gistologija*, tom 2. [Histology, vol. 2]. Moscow: MIR, 1983. (in Russ.).
21. Frank M., Albuissou J., Ranque B. et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *European Journal of Human Genetics.* 2015; 32: 1–8. DOI:10.1038/ejhg.2015.32 PMID:25758994.
22. Stolle C.A., Pyeritz R.E., Myers J.C. et al. Synthesis of an altered

- type III procollagen in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome: a structural change in the alpha 1(III) chain which makes the protein more susceptible to proteinases. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 1937–1944. PMID: 2981879.
23. Shalhub S., Black J.H., Cecchi A.C. et al. Molecular diagnosis in vascular Ehlers-Danlos syndrome predicts pattern of arterial involvement and outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60(1): 160–169. DOI:10.1016/j.jvs.2014.01.070 PMID:24650746.
24. Richards A.J., Narcisi P., Ferguson C. et al. Two new mutations affecting the donor splice site of COL3A1 IVS37 and causing skipping of exon 37 in patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 1901–1902. DOI:10.1093/hmg/3.10.1901 PMID:7849722.
25. Smith L.T., Schwarze U., Goldstein J. et al. Mutations in the COL3A1 gene result in the Ehlers-Danlos syndrome type IV and alterations in the size and distribution of the major collagen fibrils of the dermis. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108(3): 241–247. DOI:10.1111/1523-1747.ep12286441 PMID:9036918.
26. Watanabe A., Kosho T., Wada T. et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDS IV) in Japan. *Circ. J.* 2007; 71: 261–265. DOI:10.1253/circj.71.261 PMID:17251678.
27. Gilchrist D., Schwarze U., Shields K. et al. Large kindred with Ehlers-Danlos syndrome type IV due to a point mutation (G571S) in the COL3A1 gene of type III procollagen: low risk of pregnancy complications and unexpected longevity in some affected relatives. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 82(4): 305–311. DOI:10.1002/(sici)1096-8628(19990212)82:4<305::aid-ajmg6>3.3.co;2-3 PMID:10051163.
28. Leistriz D.F., Pepin M.G., Schwarze U. et al. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet. Med.* 2011; 13: 717–722. DOI:10.1097/GIM.0b013e3182180c89 PMID:21637106.
29. Schwarze U., Schievink W.I., Petty E. et al. Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 989–1001. DOI:10.1086/324123 PMID:11577371.
30. Briest W., Cooper T. K., Tae H.J. et al. Doxycycline ameliorates the susceptibility to aortic lesions in a mouse model for the V type of Ehlers-Danlos syndrome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337: 621–627. DOI:10.1124/jpet.110.177782 PMID:21363928.
31. De Paepe A., Nicholls A., Narcisi P. et al. Ehlers-Danlos syndrome type I: a clinical and ultrastructural study of a family with reduced amounts of collagen type III. *Br. J. Dermatol.* 1987; 117(1): 89–97. DOI:10.1111/j.1365-2133.1987.tb04096.x PMID:3651336.
32. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynina L.A. et al. [Ultrastructural changes of skin arteries in patients with spontaneous cerebral artery dissection]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2011; 111(7): 54–60. (in Russ.). PMID:21947073.
33. Morissette R., Schoenhoff F., Xu Z. Transforming Growth Factor and Inflammation in Vascular (Type IV) Ehlers-Danlos Syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7: 80–88. DOI:10.1161/CIRCGENET-ICS.113.000280 PMID:24399159.
34. Boileau C., Guo D.C., Hanna N. et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat. Genet.* 2012; 44: 916–921. DOI:10.1038/ng.2348 PMID: 22772371.
35. Santibanez J.F., Quintanilla M., Bernabeu C. TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin. Sci.* 2011; 121: 233–251. DOI:10.1042/CS20110086 PMID:21615335.
36. Selvamurugan N., Kwok S., Alliston T. et al. Transforming growth factor beta 1 regulation of collagenase-3 expression in osteoblastic cells by cross-talk between the Smad and MAPK signaling pathways and their components, Smad2 and Runx2. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 19327–19334. DOI:10.1074/jbc.M314048200 PMID:14982932.
37. Jones J.A., Spinale F.G., Ikonomidis J.S. Transforming growth factor—beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis. *J. Vasc. Res.* 2009; 46: 119–137. DOI:10.1159/000151766 PMID:18765947
38. Li A., Dubey S., Varney M.L. et al. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J. Immunol.* 2003; 170: 3369–3376. DOI:10.4049/jimmunol.170.6.3369 PMID:12626597.
39. Schievink W.I., Limburg M., Oorhuys J.W. et al. Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Stroke.* 1990; 21: 626–632. DOI:10.1161/01.STR.21.4.626 PMID:2326845.
40. Fox R., Pope F. M., Narcisi I. P. et al. Spontaneous carotid cavernous fistula in Ehlers Danlos syndrome. *J. Neur. Neuros. Psych.* 1988; 51: 984–986. DOI:10.1136/jnnp.51.7.984 PMID:3204406.
41. Barabas A.P. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(5): 366; author reply 368. DOI:10.1056/NEJM200008033430513 PMID:10928897.
42. Lindsay M.E., Schepers D., Bolar N.A. et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat. Genet.* 2012; 44(8): 922–927. DOI:10.1038/ng.2349 PMID:22772368.
43. Loey B.L., Schwarze U., Holm T. et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 788–798. DOI:10.1016/j.jvs.2006.10.011 PMID:16928994.
44. Oderich G.S., Panneton J.M., Bower T.C. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30 year experience. *J. Vasc. Surg.* 2005; 42 (1): 98–106. DOI:10.1016/j.jvs.2005.03.053 PMID:16012458.
45. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Kremneva E.I. et al. [Internal carotid artery dissection: localization of cerebral infarcts and mechanism of their development]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2011; 111(12 Pt 2): 10–16. (in Russ.). PMID:22792742.
46. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Patrusheva N.L. et al. [Mutations of genes associated with thromboses in ischemic stroke in patients with primary antiphospholipid syndrome]. *Ter. Arkh.* 2005; 77(10): 49–53. (in Russ.). PMID:16320685.
47. Germain D.P. The Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2006; 8: 121–127. DOI:10.1007/s11936-006-0004-z PMID:16533486.
48. Castori M., Voermans N.C. Neurological manifestations of Ehlers-Danlos syndrome(s): A review. *Iran. J. Neurol.* 2014; 13(4): 190–208. PMID: 25632331.
49. Harris S.C., Slater D.N., Austin C.A. Fatal splenic rupture in Ehlers-Danlos syndrome. *Postgrad. Med. J.* 1985; 61(713): 259–260. DOI:10.1136/pgmj.61.713.259 PMID:3983062.
50. Stine K.C., Becton D.L. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997; 19: 156–158. DOI:10.1097/00043426-199703000-00012 PMID:9149748.
51. Bjorck M., Pigg M., Kragsterman B. et al. Fatal bleeding following delivery: a manifestation of the vascular type of Ehlers-Danlos' syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2006; 63: 173–175. DOI:10.1159/000097659 PMID:17139178.
52. Lurie S., Manor M., Hagay Z.J. The threat of type IV Ehlers-Danlos syndrome on maternal well-being during pregnancy: early delivery may make the difference. *J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 18: 245–248. DOI:10.1080/01443619867416 PMID:15512069.
53. Beridze N., Frishman W.H. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol. Rev.* 2012; 20(1): 4–7. DOI:10.1097/CRD.0b013e3182342316 PMID:22143279.
54. Boutouyrie P., Germain D.P., Fiessinger J.N. et al. Increased carotid wall stress in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Circulation* 2004; 109(12): 1530–1535. DOI:10.1161/01.CIR.0000121741.50315.C2 PMID:15007000.
55. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312: 117–121. DOI:10.1126/science.1124287 PMID:16601194.

56. Ong K.T., Perdu J., Backer De J. et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010; 376: 1476–84. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60960-9 PMID:20825986.

57. Rudoj A.S., Moskalev A.V., Apchel V.Ja. et al. [Malen'kaja molekula I bol'shaja bolezn']. *Vestn. Ross. voen.-med. Akad.* 2009; 3(27): 166–172. (in Russ).

58. Müller G.A., Hansen U., Xu Z. et al. Allele-specific siRNA knock-down as a personalized treatment strategy for vascular Ehlers Dan-

los syndrome in human fibroblasts. *FASEB J.* 2012; 26: 668–677. DOI:10.1096/fj.11-182162 PMID:22038052.

59. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Clinical manifestations of internal carotid artery dissection]. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii* 2014; 8(1): 56–60.

60. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Sakharova A.V. et al. [Stroke-like episodes in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis]. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii* 2010; 4(3): 50–58.

The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome

M.V. Gubanova, L.A. Dobrynina, L.A. Kalashnikova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Ehlers–Danlos syndrome type IV, vascular type, *COL3A1* gene, mutation, dissection, aneurysm.

Ehlers–Danlos syndrome (EDS) type IV (vascular type of EDS) is a rare inherited autosomal dominant connective-tissue disorder caused by a mutation in the procollagen III gene (the *COL3A1* gene). Patients with this syndrome are prone to rupture of arteries and hollow body organs. Among all types of EDS, type IV involves ~5–10% of cases. Vascular complications may develop in any anatomical region; large and medium-sized arteries are affected most frequently. Typical complications include dissection of the vertebral and carotid arteries at the extra- and intracranial levels, carotid-cavernous fistulas, and aneurysms. The diagnosis is based on major and minor clinical criteria and can be confirmed by labo-

ratory tests: by detecting a quantitative and qualitative disruption of type III collagen synthesis by fibroblast culture or identifying the mutation in the *COL3A1* gene. Invasive diagnostic techniques and surgical intervention should be used in case of life-threatening complications. Today, there is no specific technique for treating EDS. Our findings demonstrate that vascular complications in patients with EDS type IV were reduced by using β -blocker celiprolol. Inhibitors of the renin–angiotensin system and the agents lowering the concentration of transforming growth factor-beta open up new prospects for conservative treatment of this pathology and improve the future outlook.

Контактный адрес: Добрынина Лариса Анатольевна – докт. мед. наук, рук. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-22-17; e-mail: dobrla@mail.ru;

Губанова М.В. – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Калашникова Л.А. – гл. науч. сотр. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии

В.М. Тюриков, А.О. Гуца

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Важнейшим методом лечения двигательных, болевых, обсессивно-компульсивных и депрессивных расстройств являются функциональные стереотаксические нейрохирургические вмешательства на базальных ганглиях. Они включают как деструктивные операции, так и глубокую стимуляцию мозга с использованием имплантированных электродов. Применение деструктивных операций имеет ряд серьезных ограничений в силу более высокой частоты осложнений, особенно при двусторонних вмешательствах. Новым неинвазивным подходом, предложенным для деструкции определенной точки цели в головном мозге, является применение высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВФУЗ). Рассматриваются технологические основы ВФУЗ, подробно анализируются преимущества и недостатки метода в сравнении с другими методами современной функциональной нейрохирургии, обобщаются первые результаты применения ВФУЗ в ведущих клиниках мира. Отмечается, что для более взвешенного анализа возможностей ВФУЗ, а также для оценки долговременных эффектов проводимых вмешательств и места данной технологии в алгоритмах лечения различных заболеваний нервной системы требуется дальнейшее накопления опыта.

Ключевые слова: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук; функциональная нейрохирургия, деструктивные операции, глубокая стимуляция мозга.

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук – ВФУЗ (*High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU*) в медицине появился 70 лет назад, и уже тогда его пытались применить для нейрохирургического лечения заболеваний мозга. Основным препятствием для достижения этой цели было затруднение прохождения ультразвукового луча через кости черепа, поэтому до конца 1990-х гг. ВФУЗ использовался при операциях на мозге только после трепанации. Стремительное развитие этого метода для хирургического лечения заболеваний ЦНС стало возможным благодаря современным технологиям, разработанным и внедренным в практику в последние 15 лет. Большое значение имело создание в 1999 г. компании InSightec (Израиль), которая объединила усилия ведущих исследователей в области ультразвука (К. Hynynen, F.A. Jolesz, H.E. Cline et al.). В результате их совместной работы появилась новая современная технология – *фокусированный ультразвук под контролем МРТ*, или ФУЗ-МРТ (MRg-FUS). Помимо этого, создана система ExAblate, с помощью которой в 2009 г. было проведено хирургическое лечение первых 10 пациентов с экстрапиримидной патологией.



рис. 1: Общий вид аппарата для ВФУЗ-абляции.

В настоящее время в клинической практике метод применяется для ультразвуковой абляции (деструкции) в функциональной нейрохирургии при двигательных расстройствах и (ограниченно) в хирургии опухолей головного мозга (рис. 1). В лабораторных условиях на животных и экспериментальных моделях мозга проводятся исследования по применению ФУЗ-МРТ с целью: тривентрикулостомии при гидроцефалии; разрушения сгустков крови и тромбов при ишемии мозга (сонотромболизис); разжижения внутримозговых кровоизлияний с целью их дальнейшей стереотаксической эвакуации; увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера для различных веществ, включая химиопрепараты и иммунные препараты; обратимого модулирующего воздействия на структуры нервной системы; деструкции входной зоны корешка тройничного нерва при невралгии тройничного нерва; лечения болезни Меньера; деструкции медиальных отделов височной доли при лечении височной эпилепсии. Метод ФУЗ-МРТ на сегодняшний день не лишен недостатков с точки зрения его использования в функциональной нейрохирургии, но он уже может конкурировать с традиционными методами хирургического лечения – глубокой стимуляцией мозга (Deep Brain Stimulation, DBS), радиохирургией («гамма-нож») и стереотаксической радиочастотной деструкцией.

История вопроса и технические аспекты применения ВФУЗ в нейрохирургии

В 1880 г. Пьер и Жак Кюри открыли пьезоэлектрический эффект, на основе которого значительно позже были созданы ультразвуковые преобразователи, получившие широкое распространение в разных областях науки и техники. В начале XX века, во время Первой мировой войны, французский физик Р. Langevin при исследовании возможностей ультразвука для обнаружения подводных лодок впервые заметил повреждающее воздействие ультразвуковых волн на живые организмы [1]. Этот факт дал толчок использованию ультразвуковых волн в медицине с лечебной и диагностиче-

ской целью. Именно указанные пионерские исследования и стремление к «идеальному» хирургическому инструменту, который мог бы разрушать заранее выбранную цель, расположенную глубоко в ткани, при этом не повреждая окружающие ткани и ткани по ходу этого инструмента, привели в конечном счете к внедрению ФУЗ в хирургию.

Первые работы с использованием ВФУЗ в экспериментальной биологии были проведены J.G. Lynn и T.J. Putnam в начале 1940-х гг. В своем эксперименте они воздействовали на корковые и подкорковые структуры мозга 37 животных (кошек), получая обратимую и необратимую клиническую симптоматику. При дальнейшем исследовании мозга животных, которое проводилось через 45 с после ультразвукового воздействия, были обнаружены хорошо отграниченные очаги деструкции в коре и подкорковых структурах мозга [2, 3]. Эти исследования доказали, что ВФУЗ может локально и практически мгновенно разрушать ткани мозга, в противоположность радиационному воздействию, дающему значительно более отсроченный эффект.

Огромный вклад в применение ВФУЗ в нейрохирургии сделали братья-физики W. и F. Fry. В 1950-е гг. ими был изготовлен ультразвуковой аппарат, состоящий из 4 трансдьюсеров, фокусирующих высокоинтенсивный ультразвук. С помощью этой установки ими проводились локальные разрушения заданного размера в базальных структурах мозга приматов через трепанационное окно, без вскрытия твердой мозговой оболочки [4]. В последующем эти исследования успешно развивались: так, в конце 1950-х гг. физик W.J. Fry и нейрохирург R. Meyers, объединившись, использовали ВФУЗ для хирургического лечения заболеваний мозга, включая болезнь Паркинсона. При постмортальном изучении мозга нескольких умерших пациентов были обнаружены хорошо отграниченные очаги деструкции в соответствующих церебральных структурах [5].

В нашей стране исследования по использованию ВФУЗ были начаты профессором Л.Д. Розенбергом в 1950-х гг. По решению правительства СССР в начале 1970-х гг. была создана мощная научная группа в Акустическом институте им. Н.Н. Андреева и начаты исследования, основанные на предшествующих работах Л.Д. Розенберга. Уже вскоре были получены данные, опередившие результаты исследований зарубежных коллег. В частности, была показана возможность локального разрушения структур мозга фокусированным ультразвуком без трепанации черепа [6]. Исследования по ВФУЗ активно продолжались в Акустическом институте им. Н.Н. Андреева до начала 1990-х, пока не прекратилось финансирование проекта.

В это время за рубежом работы в области ВФУЗ продолжались. В 1985 г. была опубликована статья нейрохирурга R.F. Heimbarger, который работал совместно с F.J. Fry по применению ультразвука для разрушения злокачественных опухолей мозга [7]: воздействие ВФУЗ проводилось через трепанационный дефект, закрытый кожным лоскутом, с использованием стереотаксических расчетов. Процедура была безопасной, но результаты лечения оказались неубедительными. В 1980 г. в институте, возглавляемом F.J. Fry, был создан генератор ВФУЗ, работа которого направляется использованием компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Эффективность этого метода продемонстрирована на собаке, и в 1989 г. было получено официальное разрешение Администрации по лекарствен-

ным препаратам и пищевым продуктам США (FDA) на использование этой системы в Хьюстонском госпитале для лечения опухолей мозга.

Успехи братьев W. и F. Fry в области ультразвука привлекали широкое внимание специалистов, в первую очередь нейрохирургов, к использованию ВФУЗ как «идеального инструмента» воздействия на мозг. Так, в 1948 г. A. Danier [8] доложил об успешном использовании ВФУЗ в лечебных целях при спастической кривошее и болезни Паркинсона. В 1951 г. A. Zubiani [9] применил воздействие ВФУЗ на голову пациента (0,6 и 1,5 W/cm) для лечения различных заболеваний мозга, но объективной оценки результатов представлено не было. Одним из пионеров применения ВФУЗ в нейрохирургии был A. Lindstrom. Он использовал фокусированный ультразвук для лечения боли, психоневрозов, тревожно-депрессивных расстройств и эпилепсии. В 1954 г. им была опубликована работа по использованию ВФУЗ у 25 пациентов с выраженным болевым синдромом, вызванным канцероматозом [10]. У 14 больных при последующей аутопсии в мозге обнаружены четко отграниченные очаги деструкции в рассчитанных точках цели. В 1993 г. K. Nunnunen предложил проводить процедуру ВФУЗ в аппарате МРТ [14]. Однако, несмотря на успехи в развитии метода, до конца 1990-х не была решена главная проблема – прохождение ультразвука через кости черепа. Все операции проводились после трепанации черепа без вскрытия твердой мозговой оболочки. Прохождение фокусированного ультразвука через кости черепа вызывало значительное снижение силы ультразвука и нагревание кости.

Указанные проблемы были решены при помощи множества синхронизированных источников ультразвукового излучения, которые располагались равномерно на полусфере вокруг головы; каждый из них не вызывал значительного нагрева черепа и тканей мозга по ходу луча. Помимо этого, каждый источник имел контроллер, который регулировал сдвиг фазы таким образом, чтобы ультразвуковые волны от всех источников достигали точки цели одновременно и действовали кратковременно [11, 12]. Дополнительно к этому для уменьшения нагревания кожи и костей черепа пространство между шлемом с источниками излучения и головой пациента, ограниченное эластической мембраной, стали заполнять циркулирующей водой с целью охлаждения. Точечный и кратковременный нагрев ткани в зоне фокуса всех лучей до 60–90° С приводит к термическому некрозу в ограниченном объеме ткани. Нагрев происходит с таким высоким градиентом, что на расстоянии 3 мм от фокуса температура не повышается. Один импульс «спот» продолжается примерно 20 с и может вызывать развитие очага коагуляции диаметром от 1 до 10 мм и протяженностью от 2 до 70 мм. Были предложены и другие технические усовершенствования. Появилась возможность контролировать абляцию посредством МРТ-сканирования и термометрии в режиме реального времени [13]. Параметры процедуры стали корректироваться (в промежутках между импульсами фокусированного ультразвука) на основе получаемого МРТ-изображения. Мониторинг температуры в зоне деструкции придает методу максимальную эффективность и безопасность [14, 15].

Результатом многолетних трудов многих исследователей стала система ExAblate Neuro transcranial, созданная компанией InSightec (Израиль) – специализированная система с МР-томографом 1,5 или 3 Тесла, интегрированная в единый комплекс; она позволяет оптимально точно на-

править акустическую энергию в локализованную цель, а также контролировать температуру нагрева и дозу термического воздействия в точке цели. Создание этой системы обеспечило решение трех технологических задач: 1) ВФУЗ-абляция; 2) интраоперационное управления посредством МРТ-сканирования и термометрии в режиме реального времени; 3) применение фазированной антенной решетки для управления ультразвуковым пучком. На современном этапе система имеет ограничения в создании высокой температуры в точках, находящихся на расстоянии более 3,5 см от межкомиссуральной линии.

В последнее время при использовании ультразвука все чаще используется кавитационный режим воздействия, которого ранее пытались избежать как опасный и непредсказуемый. Для этого появился новый метод «гистотрипсии», использующий микропузырьки, которые воспроизводят кавитационные пороги и снижают пороги разрушения ткани.

Сравнение ВФУЗ с другими технологиями, применяемыми в функциональной нейрохирургии

Реальная область применения ВФУЗ в лечении заболеваний ЦНС на сегодняшний день связана с функциональной нейрохирургией, поскольку зона эффективного воздействия ультразвука в мозге остается ограниченной. Опубликованы работы по применению ВФУЗ при лечении нейропатической боли, болезни Паркинсона, эссенциального тремора, обсессивно-компульсивных и депрессивных расстройств [16–19]. Конкурирующими инвазивными методами в функциональной нейрохирургии являются другие деструктивные технологии, рассматриваемые ниже, и нейромодуляция с помощью DBS.

Несмотря на значительное увеличение числа операций имплантации электродов для DBS в мире, многие авторы считают, что давно известные деструктивные вмешательства также сохраняют право на существование, если речь идет об односторонних операциях [20–28]. Например, эффективность односторонней паллидотомии и односторонней DBS при болезни Паркинсона сопоставимы [29–31]. В исследовании R.E. Gross показано, что эффективность односторонней паллидотомии соответствует таковой при односторонней DBS внутреннего сегмента бледного шара (GPi) и субталамического ядра (STN), но уступает эффективности двусторонней стимуляции STN [30].

При двусторонних деструктивных операциях существенно возрастает частота псевдобульбарных и когнитивных осложнений, поэтому возможность осуществления двусторонней стимуляции подкорковых структур с помощью электродов, которые можно имплантировать одномоментно, является главным преимуществом DBS [33]. В то же время при сравнении деструкции и стимуляции надо учитывать фактор стоимости системы для DBS (она на порядок выше расходов на деструктивное вмешательство), а также необходимость периодической коррекции программы нейростимуляции и возможность развития «синдрома отмены» при внезапном отключении нейростимулятора, что ограничивает применение метода у пациентов, проживающих на значительном удалении от клиники.

Среди деструктивных методов в функциональной нейрохирургии в настоящее время применяются три технологии: стереотаксическая радиочастотная деструкция, радиохирургия («гамма-нож») и ВФУЗ. Особенностью радиохирур-

гического метода деструкции («гамма-ножа») является тот факт, что эффект операции проявляется не сразу, а через определенный латентный период длительностью несколько месяцев, причем максимальный эффект у 80% больных развивается примерно через год после вмешательства [35]. Несмотря на неинвазивность процедуры, радиохирургический метод небезопасен, причем осложнения от применения «гамма-ножа» могут быть отсроченными. Типичные осложнения включают контралатеральные парестезии лица и рук, гемипарез, дизартрию, дистонию-хореоатетоз и др. Наиболее тяжелым отсроченным осложнением является инсульт, обусловленный радиационной васкулопатией [36]. Кроме того, необходимо учитывать ионизирующее воздействие радиохирургического метода на мозг.

Главное преимущество ВФУЗ заключается в его неинвазивности (отсутствие необходимости разреза и трепанации, отсутствие повреждения мозга электродом) и, следовательно, в уменьшении риска геморрагических и инфекционных осложнений. Частота геморрагических осложнений при инвазивных стереотаксических операциях составляет около 2%, а риск развития стойкой резидуальной неврологической симптоматики при этом – около 1%. Внутрижелудочковое кровоизлияние случается в 5% при прохождении электрода через боковой желудочек мозга [37].

Согласно литературным данным, ВФУЗ по многим параметрам эффективнее и безопаснее радиохирургии, причем (важное преимущество) эффект операции проявляется сразу после ультразвукового воздействия.

Процедура проведения ВФУЗ-абляции состоит из следующих этапов:

– после предварительного планирования точки абляции по МРТ производится тестовое неабляционное ультразвуковое воздействие в зоне предстоящей деструкции с верификацией врачом временного клинического (двигательного) эффекта (рис. 2);

– дальнейшее абляционное ВФУЗ-воздействие тщательно документируется электронным протоколом с отслеживанием всех параметров ультразвуковой деструктивной процедуры (рис. 3.)

– эффект ВФУЗ-абляции фиксируется в режиме реального времени как на МРТ-картине, так и по клиническим данным (исчезновение «целевых» симптомов) (рис. 4, 5).



рис. 2. Неабляционная верификация точки наведения ультразвуковой деструкции для исключения возможных осложнений и подтверждения клинического эффекта.

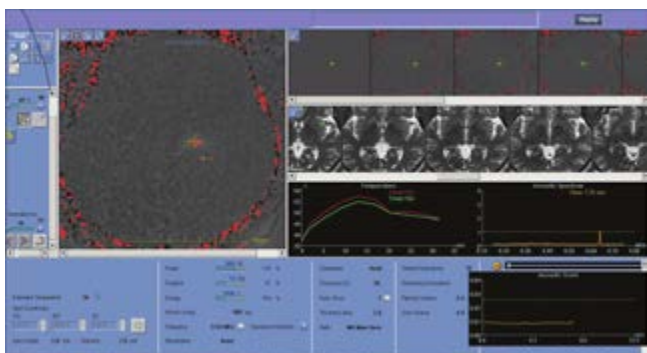


рис. 3: Электронный протокол ВФУЗ-процедуры, контролирующий локализацию, температуру и другие параметры воздействия.

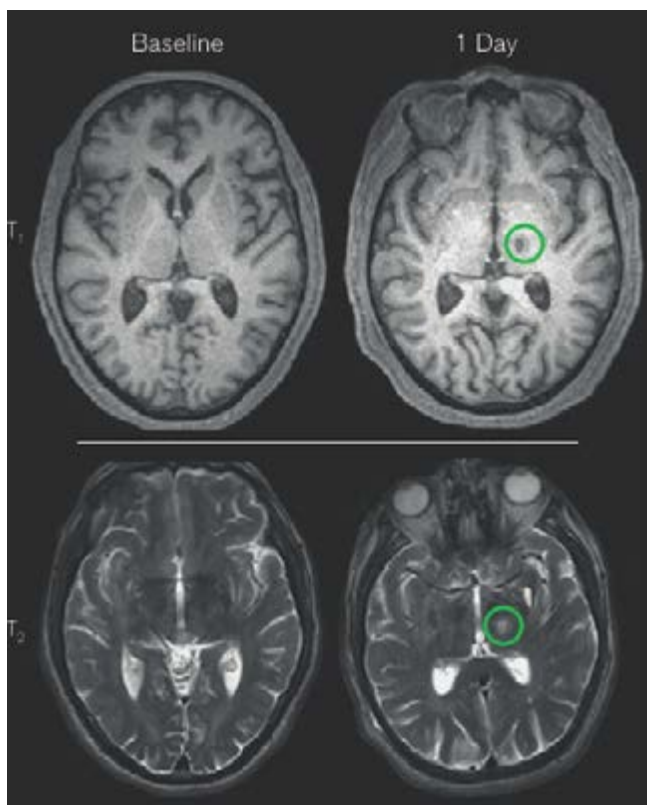


рис. 4: Зона деструкции в области таламуса (обведена кружком) без повреждения окружающей мозговой ткани после проведения ВФУЗ.



рис. 5: Подтверждение клинического эффекта после проведенной операции.

В отличие от радиохирургического лечения эффект ВФУЗ более предсказуем, поскольку перед окончательным этапом деструкции возможен незначительный «пробный» нагрев в точке цели до 45° С для получения обратимого эффекта воздействия. Такая температура не вызывает деструкции, но позволяет зафиксировать клинический эффект (например, подавление тремора) или предупреждать о возможном осложнении (парез, дизартрия). Окончательная деструкция при температуре до 64° С допускается при убедительном положительном эффекте после пробного нагревания.

На сегодня в мире по технологии ВФУЗ прооперировано более 300 пациентов, однако при всей привлекательности и неинвазивности этот метод не лишен ряда недостатков. ВФУЗ исключает инфекционные осложнения и уменьшает вероятность геморрагических осложнений, однако в ряде случаев его использование невозможно достижение необходимой для деструкции вещества мозга температуры. В работе W. Chang и соавт. [18] при проведении таламотомии у 28% пациентов по этой причине не удалось завершить операцию. Возможно, ограничения связаны с удаленным расположением фокуса деструкции по отношению к межкомиссуральной линии, а также с толщиной костей черепа у конкретных пациентов.

Неинвазивные методы деструкции при стереотаксических операциях пока не могут конкурировать с более популярным в настоящее время инвазивным и, главное, проверенным многолетней практикой стереотаксическим радиочастотным методом. Существенным недостатком неинвазивных деструктивных операций является невозможность проведения микроэлектродной регистрации (МЭР), а также микро- и макростимуляции во время операции, что, по мнению ряда авторов, снижает эффективность операции и увеличивает вероятность осложнений [34, 39]. В то же время на сегодняшний день отношение к МЭР неоднозначное: имеются сообщения, что операция с использованием МЭР, применяемого для физиологического подтверждения точки цели перед деструкцией, сопровождаются более частыми геморрагическими осложнениями по сравнению с операциями, проводимыми только с использованием макростимуляции [38, 39]. Так, в 2001 г. было опубликовано сообщение по результатам мультицентрового международного исследования, включившего 1950 больных из 40 нейрохирургических центров 12 стран. В этом исследовании МЭР была использована в 46,2% случаев, а макростимуляция – у 53,8% больных. Внутримозговая геморрагия развилась у 2,7% больных после МЭР и у 0,5% больных после макростимуляции [38]. Поэтому на сегодняшний день ряд хирургов считают, что макростимуляции, осуществляемой через электрод для деструкции/DBS вполне достаточно – без необходимости дополнительной манипуляции в виде МЭР. Макростимуляция перед проведением деструктивных операций воспроизводит не только клинический эффект, ожидаемый после проведения деструкции, но и симптомы, которые могут появиться в результате повреждения структур, граничащих с очагом повреждения. Это позволяет избежать необратимых негативных последствий операции. Для этой же цели («моделирование» клинического эффекта) на начальном этапе операции с использованием ВФУЗ возможно нагревание в точке цели до температуры, не вызывающей деструкцию (45–50° С) – такой эффект тоже будет обратимым, однако макростимуляция все же более управляема и информативна.

Таким образом, технология ВФУЗ – новый и весьма перспективный подход к проведению функциональных стереотаксических операций на головном мозге, отличающийся неинвазивностью и меньшим риском ряда традиционных для деструктивной нейрохирургии осложнений. Однако для более взвешенного анализа возможностей ВФУЗ, а также для оценки долговременных эффектов проводимых

вмешательств и места данной технологии в современных алгоритмах лечения различных заболеваний нервной системы требуется дальнейшее накопление опыта в ведущих клиниках мира.

Конфликт интересов отсутствует.

References

- Briquard P., Paul Langevin. Ultrasonics. 1972; 10: 213–214. PMID: 4577356.
- Lynn J.C., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. J. Gen. Physiol. 1942; 26: 179–193. PMID: 19873337 DOI: 10.1085/jgp.26.2.179.
- Lynn J.C., Putnem T.J. Histological and cerebral lesions produced by focused ultrasound. Am. J. Pathol. 1944; 20: 637–649. PMID: 19970769.
- Fry W.J., Mosberg W.H., Barnar J.W., Fry F.J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. J. Neurosurg. 1954; 11: 471–478. PMID: 13201985 DOI: 10.3171/jns.1954.11.5.0471.
- Fry W.J., Meyers R. Ultrasonic method of modifying brain structures. Confin. Neurol. 1962; 22: 315–327. PMID: 13959987 DOI: 10.1159/000104377.
- Gavrilov L.R., Tsurul'nikov E.M. Fokusirovanny ul'trazvuk v fiziologii i meditsine [Focused ultrasound in Physiology and medicine]. L. Nauka, 1980; 199p. (in Russ.).
- Heimbürger R.F. Ultrasound augmentation of central nervous system tumor therapy. Indiana Med. 1985; 78: 469–476. PMID: 4020091.
- Denier A. Ultrasound and the diencephalon. J. Radiol. Electrol. 1948; 29: 278–279.
- Zubiani A. On the application of ultrasound energy to the central nervous system. Mineral Med. 1951; 1: 421–436.
- Lindstrom P.A. Prefrontal ultrasonic irradiation - A substitute for lobotomy. AMA Arch Neurol. Psychiatry. 1954; 72: 339–425. PMID: 13206465 DOI: 10.1001/archneurpsyc.1954.02330040001001.
- Clement G.T., White J., Hynnenen K. Investigation of a large-area phased array for focused ultrasound surgery through the skull. Physics in medicine and biology. 2000; 45: 1071–1083. PMID: 10795992 DOI: 10.1088/0031-9155/45/4/319.
- Hynnenen K., Jolesz F.A. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. Ultrasound in medicine & biology. 1998; 24: 275–283. PMID: 9550186 DOI: 10.1016/S0301-5629(97)00269-X.
- Hardy C.J., Cline H.E., Watkins R.D. One-dimensional NMR thermal mapping of focused ultrasound surgery. Journal of computer assisted tomography. 1994; 18: 476–483. PMID: 8188919 DOI: 10.1097/00004728-199405000-00024.
- Hynnenen K., Damianou C., Darkazanli A. et al. The feasibility of using MRI to monitor and guide noninvasive ultrasound surgery. Ultrasound Med Biol. 1993; 19 (1): 91–2. PMID: 8456533 DOI: 10.1016/0301-5629(93)90022-G.
- Ricke V., Butts Pauly K. MR thermometry. Journal of magnetic resonance imaging. 2008; 27: 376–390. PMID: 18219673 DOI: 10.1002/jmri.21265.
- Moser D., Zadicaro E., Schiff G., Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. Journal of therapeutic ultrasound. 2013; 1: 3. PMID: 24761224 DOI: 10.1186/2050-5736-1-3.
- Elias W.J., Huss D., Voss T. et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. The New England journal of medicine. 2013; 369: 640–648. PMID: 23944301 DOI: 10.1056/NEJMoa1300962.
- Chang J.W. Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Pallidotomy for Parkinson's Disease. In Current and future applications of focused ultrasound 4th international symposium . Washington D.C. 2014, 29. DOI: 10.1186/2050-5736-3-S1-O5.
- Chang W.S., Jung H.H., Kweon E.J. et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Practices and clinicoradiological outcomes. J. Neurology Neurosurgery Psychiatry 2015 Mar; 86(3): 257–64. PMID: 24876191 DOI: 10.1136/jnnp-2014-307642.
- Hariz M.I., Bergenheim A.T. A 10-year follow-up review of patients who under-went Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson disease. J Neurosurg. 2001; 94: 552–8. PMID: 11302652 DOI: 10.3171/jns.2001.94.4.0552.
- Higuchi Y., Matsuda S., Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. Mov. Disord. 2016 Mar 31. PMID: 27029223 DOI: 10.1002/mds.26625.
- Witjas T., Carron R., Krack P. et al. A prospective single – blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. J. Neurology Nov 3 2015; 85 (18): 1562–8. PMID: 26446066 DOI: 10.1212/WNL.0000000000002087.
- Young R.F., Jacques S., Mark R. et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. J. Neurosurg. 2000; V. 93. Suppl. 3. P.128-135. PMID: 11143229 DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
- Kleiner-Fisman G., Lozano A., Moro E. et al. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia. Mov. Disord., 2010; 25: 1496–8. PMID: 20568091 DOI: 10.1002/mds.23155.
- Renato P., Munhoz, Antonio Cerasa, et al. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. Frontiers in Neurology. 2014; 5: 65. PMID: 24808889 DOI: 10.3389/fneur.2014.00065.
- Efisió M.C., Rizzi M., Cantonetti L. et al. Pallidotomy for medically refractory status dystonicus in childhood. Dev. Med. Child Neurol. 2014; 56: 649–56. PMID: 24697701 DOI: 10.1111/dmcn.12420.
- Lumsden D.E., Pallidotomy in the 21st century. Developmental Medicine & Child Neurology. 2014; 56: 607–608. PMID: 24716712 DOI: 10.1111/dmcn.12414.
- Horisawa S., Goto S., Takeda N. et al. Pallidotomy for Writer's Cramp after Failed Thalamotomy. Stereotact. Funct. Neurosurg. 2016 May 14; 94(3): 129–133. PMID: 27172923 DOI: 10.1159/000445693.
- Strutt A.M., Lai E.C., Jankovic J. et al. Five year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. Surg. Neurol. 2009 May; 71(5): 551–558. PMID: 18514283 DOI: 10.1016/j.surneu.2008.03.039.
- Gross R.E. What Happened to Posteroventral Pallidotomy for Parkinson's Disease and Dystonia. Neurotherapeutics. 2008; V. 5, Issue 2, P. 281–293. PMID: 18394570 DOI: 10.1016/j.nurt.2008.02.001.
- Intemann P.M., Masterman D., Subramanian I. et al. Staged bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson disease. J. Neurosurg. 2001; 94: 437–444. PMID: 11235949 DOI: 10.3171/jns.2001.94.3.0437.
- Baron M.S., Vitek J.L., Bakay A.E., DeLong M.R. Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy 4-year results of pilot study. Mov. Disord. 1998; 13: 263. PMID: 10752571 DOI: 10.1002/1531-8257(200003)15:2<230::AID-MDS1005>3.0.CO;2-U.
- Shabalov V.A. Tomskiy A.A. [Surgical treatment of Parkinson's disease]. Neyrokhirurgiya [Neurosurgery]. 4: 7–11. (In Russ.).

34. Nizametdinova D.M., Tyurnikov V.M., Fedorenko I.I. et al. [Micro-electrode recording neuronal activity in surgery of Parkinson's disease]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology]. 2016; 10 (2): 42–45. (In Russ.).
35. Young R.F., Jacques S., Mark R. et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J. Neurosurg.* 2000; V.93. Suppl. 3. P. 128–135. PMID:11143229 DOI:10.3171/jns.2000.93.supplement.
36. Friedman J.H., Fernandez H.H., Sikirica M. et al. Stroke induced by gamma knife pallidotomy: autopsy result. *Neurology.* 2002; V.58. P.1695–1697. PMID:12058106 DOI:10.1212/WNL.58.11.1695-a.
37. Sansur C.A., Frysinger R.S., Pouratian N. et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *J. Neurosurg.* 2007; 107: 998–1003. PMID:17977273 DOI:10.3171/JNS-07/11/0998.
38. Alkhani A., Lozano A.M. Pallidotomy for Parkinson disease: a review of contemporary literature. *J. Neurosurg.* 2001; 94:43–9. PMID:11147896 DOI:10.3171/jns.2001.94.1.0043.
39. Palur R.S., Berk C., Schulzer M., Honey C.R. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed with microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J. Neurosurg* 2002; 96:1058–62. PMID:12066907 DOI:10.3171/jns.2002.96.6.1058.

High-intensity focused ultrasound in functional neurosurgery

V.M. Tyurnikov, A.O. Gushcha

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: high-intensity focused ultrasound, functional neurosurgery, destructive surgeries, deep brain stimulation.

Stereotactic functional neurosurgical interventions for basal ganglia are an important method for treating movement, pain, obsessive compulsive and depressive disorders. These interventions include destructive surgeries and deep brain stimulation through implanted electrodes. Destructive surgeries have a number of serious limitations, since they are associated with a higher risk of complications, especially in case of bilateral interventions. High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a novel noninvasive approach proposed for destruction of a certain target point

in the brain. We discuss the technical foundations of HIFU, thoroughly analyze the advantages and drawbacks of the method compared to other methods of modern functional neurosurgery, and summarize the first results of using HIFU in the world's leading clinics. Further accumulation of experience is needed to perform a weighted analysis of the potential of HIFU and to assess the long-term effects of the interventions performed and the role of this procedure in the algorithms for treating various nervous system diseases.

Контактный адрес: Гуша Артем Олегович – докт. мед. наук, профессор РАН, зав. нейрохирургич. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367 Москва, Волоколамское ш., д.80. Тел.: +7 (495) 490-21-19; e-mail: agou@endospine.ru;

Тюрников В.М. – ст. науч. сотр. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН.

Трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона

Р.В. Магжанов, А.И. Давлетова, Р.А. Ибатуллин, В.Ф. Туник, Р.Ф. Идрисова, К.З. Бахтиярова

*Башкирский государственный медицинский университет;
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (Уфа)*

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – тяжелое нейродегенеративное заболевание позднего возраста, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом и существованием различных фенотипов. Дифференциальная диагностика ПНП и болезни Паркинсона (БП) на практике вызывает значительные сложности, особенно в дебюте заболевания. В статье представлено наблюдение атипичного случая ПНП, характеризующегося симметричным леводопа-резистентным синдромом паркинсонизма, ранними постуральными расстройствами и надъядерными глазодвигательными нарушениями (парез вертикального взора), МРТ-признаками атрофии среднего мозга, а также рядом сочетанных клинических симптомов, сходных с проявлениями БП. Детализируется алгоритм дифференциальной диагностики ПНП и БП, предложена наиболее адекватная формулировка диагноза для этого и сходных случаев нейродегенеративной патологии.

Ключевые слова: паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Паркинсона, дифференциальная диагностика.

Дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся двигательными расстройствами, представляет собой серьезную проблему в силу сходства клинической картины многих форм, прогрессирующего течения этих заболеваний и наличия ряда общих факторов риска (возраст, потенциальные нейротоксины, некоторые общие генетические факторы и др.) [1–3]. Особые трудности возникают при разграничении таких нозологий, как болезнь Паркинсона (БП) и заболеваний из группы атипичного паркинсонизма – прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), мультисистемная атрофия, кортико-базальная дегенерация и др.

ПНП (синдром Стила–Ричардсона–Ольшевского) – спорадическое нейродегенеративное заболевание позднего возраста, для которого в типичных случаях характерны: надъядерное нарушение движений глаз (особенно характерен парез взора вниз), дистоническая ригидность аксиальных мышц (своеобразная «горделивая осанка»), постуральные нарушения, псевдобульбарный синдром и деменция [4, 5]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у таких пациентов можно визуализировать атрофию среднего мозга с расширением межжожковой цистерны и III желудочка, сагиттальный размер среднего мозга составляет обычно менее 16 мм [6].

ПНП встречается с частотой около 5 на 100 000 населения и составляет около 5% всех случаев паркинсонизма в популяции [7]. Нейродегенеративный процесс при ПНП затрагивает покрышку среднего мозга, черную субстанцию, бледный шар, красное и субталамическое ядра. Гистологически в клетках этих структур мозга выявляют тау-содержащие нейрофибриллярные клубки, а само заболевание относится к таупатиям [8–10].

При постановке диагноза ПНП на протяжении ряда лет широко применяются критерии NINDS-SPSP [11]. Однако в последнее время был показан значительный фенотипический полиморфизм ПНП с выделением нескольких самостоятельных и заметно отличающихся друг от друга клинических вариантов заболевания – фенотип Ричардсона (классический вариант ПНП, описанный выше), паркинсонический тип, изолированная гипокинезия с застываниями при ходьбе, кортикобазальный синдром, первичная прогрессирующая афазия [10, 12–14]. Трудность диагностики, особенно на начальных стадиях заболевания, а также низкая эффективность лечения противопаркинсоническими препаратами являются важными проблемами, связанными с ведением больных с ПНП.

БП является наиболее клинически близким к ПНП нейродегенеративным заболеванием. К основным проявлениям БП, как известно, относят гипокинезию, тремор покоя, мышечную ригидность и постуральную неустойчивость. Для диагностики БП клинические неврологи широко используют диагностические критерии Банка головного мозга общества БП Великобритании [15].

Исходя из разработанных на сегодняшний день диагностических критериев, различия ПНП и БП при их типичных проявлениях довольно очевидны. Но на практике далеко не всегда удается достоверно провести дифференциальный диагноз между этими нозологическими формами паркинсонизма, что особенно заметно при необычном течении заболеваний или при развитии редких фенотипов ПНП и БП. Следует подчеркнуть, что, несмотря на наличие предложенных международным научным сообществом специфических диагностических критериев, достоверная диагностика ПНП и БП возможна лишь при патоморфологическом исследовании.

Приводим описание **клинического случая**, характеризующегося сочетанием признаков ПНП и БП.

Пациентка М., 75 лет, жительница Уфы, поступила в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы с жалобами на частые падения назад, затруднения при подъеме из положения лежа в положения сидя и стоя, скованность, медлительность, изменение речи (голос стал тише), поперхивание при приеме пищи, обильное слюноотечение, частые позывы к мочеиспусканию, эпизоды недержания мочи.

Со слов пациентки, первые проявления заболевания заметила 4 года назад: стало тяжело ходить, «выворачивались ноги», появились затруднения при выполнении мелких движений руками; спустя несколько месяцев присоединились эпизоды падений, нарушения речи, глотания, начала ходить только с тростью. Лечилась стационарно с диагнозом «болезнь Паркинсона». В дальнейшем наблюдалась у невролога – специалиста по двигательным расстройствам. Принимала препараты: 2013 г. – леводопа 750 мг в день в 3 приема, пирибедил 200 мг в день в 3 приема, амантадина сульфат 300 мг в день в 3 приема; 2014 г. – леводопа 1325 мг в сутки в 4 приема (комбинация двух- и трехкомпонентного препаратов), пирибедил в прежней дозе, прамипексол 1,5 мг в день в 3 приема. Эффект от препаратов не наблюдался.

Анамнез жизни: образование высшее, работала начальником отдела. Замужем, детей нет. Инвалид 2-й группы. Страдает гипертонической болезнью около 20 лет. Наследственный анамнез не отягощен.

Неврологический статус. Ортостатическая проба: лежа АД – 130/80 мм рт. ст., стоя – 110/70 мм рт. ст., что свидетельствует об умеренной вегетативной недостаточности. Гипомимия, маскообразное лицо, рот приоткрыт. Лицо симметричное, парез взора вверх, легкий парез взора вниз, тремор языка, ограничение объема движений языка. Симптом «кулоных глаз». Гипофония, дисфагия, дизартрия, обильное слюноотечение. Глоточный рефлекс снижен. Вызываются хоботковый рефлекс и рефлекс Маринеску–Радовичи. Выраженная ригидность мышц шеи. Поза «просителя», ходит с опорой на трость, гипокинезия, ахейрокинез. Из положения лежа встает, держась за поручни кровати. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус в руках снижен, в ногах – слегка повышен по пластическому типу. Сохраняется хорошая амплитуда движений в тестах постукивания большим и указательным пальцами, сжимания и разжимания кулака, декремента нет. Рефлексы с рук оживлены, D>S, с ног – живые, D=S. Патологических рефлексов нет. Выраженная поструральная неустойчивость с эпизодами спонтанных падений. Пальценосовую пробу выполняет точно, без интенционного тремора. Когнитивное обследование: сумма по шкале MMSE – 23 балла, что соответствует деменции легкой степени выраженности.

Данные дополнительных обследований

Общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ мочи – без существенных отклонений от нормы.

ЭКГ: синусовая тахикардия (100 уд/мин), множественные желудочковые экстрасистолы.

Эхокардиография: сократительная способность левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 63%, диа-

столическая функция левого желудочка нарушена по I-му типу, аорта уплотнена. Уплотнение фиброзного кольца и створок митрального клапана с участками кальциноза и регургитацией, уплотнение фиброзного кольца и створок аортального клапана с регургитацией.

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: атеросклеротический стеноз правой общей сонной артерии – 30–35%, левой общей сонной артерии – 20–25%, левой внутренней сонной артерии – 30–35%; деформация позвоночных артерий.

Спирометрия: без существенной патологии.

ЭЭГ: умеренно выраженные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга без очаговых знаков и признаков межполушарной асимметрии ритмов. Дисфункция срединно-стволовых образований.

МРТ головного мозга (2014 г.): в белом веществе больших полушарий – множество мелких очагов, преимущественно по ходу сосудов. Атрофия мозолистого тела. Дифференциация на серое и белое вещество снижена. Периваскулярные пространства расширены. Желудочки мозга расширены. Боковые желудочки симметричны, лейкоареоз. Конвекситальное субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка выражено расширено, преимущественно в медиобазальных отделах височных долей. Атрофические изменения среднего мозга с расширением межжожковой цистерны.

Консультация логопеда: нарушение сложного генеза (дизартрия, моторно-мнестическая дисфазия).

Консультация отоларинголога: парез левой половины гортани.

Консультация психолога: изменение психических процессов по органическому типу выраженной степени (амнезиико-брадифренический вариант).

Во время нахождения в стационаре было продолжено лечение противопаркинсоническими препаратами (леводопа, прамипексол, амантадина сульфат – см. выше), однако за две недели терапии положительной динамики в состоянии пациентки выявлено не было.

Таким образом, в клинической картине у больной наблюдается симметричный синдром паркинсонизма (акинетико-ригидная форма) и отсутствие чувствительности к препаратам леводопы. Для ПНП симметричность проявлений и отсутствие реакции на препараты леводопы являются критериями подтверждения диагноза. Выраженная поструральная неустойчивость с частыми падениями назад появилась у пациентки на первом году заболевания, что, согласно критериям NINDS-SPSP, также подтверждает диагноз ПНП.

С другой стороны, поза «просителя», которая наблюдается у больной, более характерна для БП, тогда как при ПНП чаще выявляется симптом «горделивой осанки», связанной с ригидностью аксиальной мускулатуры [4].

Нарушение вертикального взора считается одним из главных элементов клинической картины ПНП [5]. У пациентки выявляются парез взора вверх и легкий парез взора вниз,

носящие надъядерный характер (последнее подтверждает симптом «кукольных глаз»). Парез взора вниз является патогномичным признаком ПНП, в то время как парез взора вверх менее специфичен и может наблюдаться при других экстрапирамидных заболеваниях, в том числе при БП [5, 12].

Наблюдаемые у больной проявления псевдобульбарного синдрома (дисфагия, дизартрия, дисфония, рефлексы орального автоматизма) типичны для клиники ПНП [8, 9]. Сниженный тонус в верхних конечностях и достаточная амплитуда движений (без декремента) в динамических тестах не характерны для БП, но могут наблюдаться при ПНП. При проведении нейровизуализации отмечена картина атрофии среднего мозга, типичная для ПНП [16].

References

1. Ivanova-Smolenskaja I.A., Markova E.D., Illarioshkin S.N., Nikol'skaja N.N. [Monogenic hereditary diseases of the central nervous system] In: Ju.E. Vel'tishheva, P.A. Temina (eds.) Nasedstvennye bolezni nervnoj sistemy [Hereditary diseases of the nervous system]. Moscow. Medicina Publ., 1998: 9–104. (In Russ.).
2. Periquet M., Lucking C., Vaughan J. et al. Origin of the mutations in the PARKIN gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 617–26. DOI: 10.1086/318791. PMID: 11179010.
3. Illarioshkin S.N. DNK-diagnostics i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie [DNA-diagnostics and medical-genetic counseling]. Moscow. MIA Publ., 2004. (in Russ.).
4. Artem'ev D.V., Golubev V.L., Jahno N.N. [Progressive supranuclear palsy]. In: N.N. Jahno (ed.) Bolezni nervnoj sistemy [Diseases of the nervous system], V. 2. Moscow. Medicina Publ., 2007: 96–100. (in Russ.).
5. Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. Ekstrapiramidnyye rasstroystva [Extrapyramidal disorders]. Moscow. MIA Publ., 2002. (in Russ.).
6. Colosimo C., Riley D.E., Wenning G.K. Handbook of atypical parkinsonism. NY: Cambridge University Press, 2011. DOI: 10.1017/CBO9780511920936.
7. Dickson D.W., Rademakers R., Hutton M.L. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol.* 2007; 17: 74–82. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00054.x. PMID: 17493041.
8. Wakabayashi K., Takahashi H. Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology* 2004; 24: 79–86. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2003.00543.x. PMID: 15068177.

Описанное наблюдение интересно сочетанием клинических проявлений, свойственных клинической картине как ПНП, так и БП. Четко разделить эти две нозологические формы в данном случае весьма трудно. Однако тщательный анализ неврологического статуса, быстро прогрессирующее течение заболевания, отсутствие эффекта на терапию противопаркинсоническими препаратами позволяют с большей уверенностью диагностировать ПНП, а не БП. Таким образом, наиболее адекватной в данном случае представляется следующая формулировка диагноза: «Прогрессирующий надъядерный паралич (паркинсонический тип) с грубой постуральной неустойчивостью, выраженным акинетико-ригидным синдромом, параличом вертикального взора».

Конфликт интересов отсутствует.

9. Ludolph A.C., Kassubek J., Landwehrmeyer B.G. et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers and treatment options. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 297–309. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02513.x. PMID: 19364361.
10. Williams D.R., Lees A.J. Progressive supranuclear palsy: clinico-pathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 270–279. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70042-0. PMID: 19233037.
11. Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9. PMID: 8710059.
12. Levin O.S., Fedorova N.V. Bolezn' Parkinsona [Parkinson's disease]. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2014. (in Russ.).
13. Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov. Disord.* 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
14. Lopez G., Bayulkem K., Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurolog. Scand.* 2016; 134: 242–249. DOI: 10.1111/ane.12546. PMID: 27070344.
15. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51: 745–752. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.745. PMID: 2841426.
16. Fedotova E.Ju., Chechetkin A.O., Ivanova-Smolenskaja I.A., Illarioshkin S.N. [The case of progressive supranuclear palsy with corticobasal syndrome]. *Nervnye bolezni.* 2009; 2: 38–43. (in Russ.).

Challenges with the differential diagnosis of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease

R.V. Magzhanov, A.I. Davletova, R.A. Ibatullin, V.F. Tunik, R.F. Idrisova, K.Z. Bakhtiyarova

Bashkir State Medical University; Kuvатов Republican Clinical Hospital (Ufa)

Keywords: parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, differential diagnosis.

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a severe old-age neurodegenerative disease that is characterized by pronounced clinical polymorphism and has different phenotypes. Practical differential diagnosis of PSP and Parkinson's disease (PD) presents significant challenge, especially in onset of the disease. We report an atypical case of PSP characterized by symmetric levodopa-resistant parkinsonian syndrome, early

postural instability, supranuclear oculomotor disorders (vertical gaze palsy), MR signs of midbrain atrophy, and a number of overlapping clinical symptoms similar with the manifestations of PD. A detailed algorithm of differential diagnosis of PSP and PD as well as a more adequate diagnostic formulation are proposed for this and similar cases of neurodegenerative pathology.

Контактный адрес: Давлетова Анжелика Илдаровна – клинич. ординатор каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ. 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail:angelika7d@mail.ru;

Магжанов Р.В. – зав. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ;

Ибатуллин Р.А. – доц. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ;

Туник В.Ф. – зав. отд. неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова;

Идрисова Р.Ф. – врач-невролог отд. неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова;

Бакhtиярова К.З. – проф. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ.

Психогенная дистония

О.А. Шавловская, А.И. Байдаулетова

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва);
Медицинский центр «Нейроклиника» (Алматы, Казахстан)

Психогенные двигательные расстройства – сложная «пограничная» проблема современной неврологии, требующая междисциплинарного подхода к решению многочисленных вопросов классификации, диагностики, лечения и реабилитации. В настоящее время к наиболее частым формам психогенных двигательных расстройств относятся тремор, дистония, миоклонус и нарушения походки. В статье описан клинический случай пациента (мужчина 46 лет) с психогенным двигательным расстройством по типу фиксированной дистонии кисти без болевого сопровождения. На представленном примере обсуждаются терминологические вопросы, касающиеся наиболее точного определения данного вида гиперкинеза, а также клинические тесты (стандартные моторные задания, акт письма шариковой ручкой и др.), помогающие установить психогенную природу гиперкинеза. В статье подробно анализируется клиническая феноменология психогенной дистонии, представлены дифференциально-диагностические критерии психогенной и первичной (идиопатической) дистонии.

Ключевые слова: психогенные двигательные расстройства, конверсионное расстройство, психогенная дистония, идиопатическая дистония, дифференциальная диагностика.

Введение

Психогенные двигательные расстройства (ПДР) могут принять форму любого известного двигательного расстройства с органической природой [1–3]. Чаще всего такие нарушения проявляются в виде тремора, дистонии, миоклонуса, нарушений походки [4, 5]. Психогенная дистония – одно из наиболее трудно диагностируемых в этой группе состояний [6]. Среди пациентов, обращающихся к врачу по поводу дистонии, психогенная дистония встречается в 2,1–2,9% случаев [5].

Патология экстрапирамидной нервной системы представляет собой весьма сложный раздел клинической неврологии, что связано с целым рядом факторов: многообразием проявлений, индивидуальной изменчивостью и динамичностью экстрапирамидных расстройств, отсутствием четких клинических и параклинических критериев распознавания синдромов и определения их нозологической принадлежности, недостаточной изученностью вопросов этиологии и патогенеза, неразработанностью методов лечения [7]. Свою роль в трудности диагностики идиопатической дистонии приносят и ее генетическая гетероген-

ность [8–11]. Клинические проявления идиопатической дистонии представлены продолжительными мышечными сокращениями, приводящими к устойчивым повторяющимся искривляющим движениям и патологическим позам в вовлеченной области [12]. Дистония имеет определенные специфические черты, которые можно оценить только при клиническом осмотре, рутинные же нейрофизиологические методы освидетельствования не могут быть использованы ни для диагностики, ни для классификации дистонии, так же как и рутинные методы нейровизуализации (МРТ). Почти 90% случаев дистонии составляет первичная (идиопатическая) дистония, которая представлена почти исключительно дистоническим гиперкинезом.

Диагноз ПДР основывается на клинической оценке двигательного феномена, детальном анализе анамнеза заболевания, а также ряде классических признаков, определяемых при неврологическом осмотре [13]. Отличительными чертами ПДР являются: внезапное начало проявлений, наличие «несочетаемых» симптомов, отвлекаемость и внушаемость пациента, присоединение новых симптомов, отсутствие ответа на применение эффективных фармакологических препаратов (табл. 1).

таблица 1: Дифференциально-диагностические критерии психогенной и идиопатической дистонии (по А.Е. Lang, 1995, с сокращ.) [6].

Психогенная дистония	Идиопатическая дистония
Начало с дистонии покоя	Начало с дистонии действия
Начало во взрослом возрасте с дистонии в ноге	При начале во взрослом возрасте – редкое вовлечение ноги
Часто фиксированный спазм	Мобильный спазм
Непостоянство дистонических движений во времени	Устойчивость во времени
Нет корригирующих жестов	Есть корригирующие жесты
Часты боли, усиливающиеся при прикосновении и пассивных движениях	Обычно протекает без боли (исключение – цервикальная дистония)
Отсутствие улучшения после сна	Нередко – уменьшение после сна
Возможны другие психогенные двигательные расстройства	Возможны другие двигательные расстройства
Возможны другие психогенные неврологические симптомы	Дистония может «наслаиваться» на другие органические нарушения движений
Обычно внезапное начало	Нехарактерно внезапное начало
Ремиссии – спонтанные или при применении плацебо	Возможны спонтанные ремиссии при цервикальной дистонии
Отсутствует семейный анамнез	Нередко имеется семейный анамнез

В литературе нет единого мнения в отношении терминологии этих расстройств [14]. Некоторые авторы предпочитают использовать термин «функциональный» или «конверсионный (истерический)», другие предпочитают термины «психогенный» [1, 15, 16] или «соматоформный» [17, 18]. На практике наиболее часто применяется термин *функциональные/психогенные двигательные расстройства* [17–21]. В классификациях МКБ-10 и обновленной версии ICD-10 (2016) [22] психогенные двигательные расстройства могут кодироваться в рубрике F45.8 «Другие соматоформные расстройства», в DSM-V – в рубрике 300.81 «Соматоформное расстройство неуточненное» [23]. Согласно обсуждаемой в настоящее время версии ICD-11 [24] психогенные двигательные расстройства входят в рубрику 7B4Z «Расстройства телесных ощущений неуточненные (*Bodily distress disorder, unspecified*)». Следует, таким образом, констатировать, что на сегодня терминологическое оформление ПДР остается дискутабельным [13, 25].

В настоящей статье приводится клинический случай больного с психогенным двигательным расстройством по типу дистонии в правой руке.

Клинический случай

Пациент А., 46 лет, обратился с жалобами на медленное сгибание пальцев правой кисти в кулак в течение 30–40 сек: попытка удержать небольшие плотные предметы, например, клей-карандаш, сопровождается еще большим сведением кисти; не может удержать пластиковый стаканчик, так как моментально раздавливает его из-за насильственного сведения пальцев кисти. Сам пациент так описывает проявления своего двигательного расстройства: «Ночью во сне кисть расслаблена, пальцы не сведены, но через 15–30 мин после пробуждения начинается вся симптоматика – судорогой сводит кисть». Кисть разгибается безболезненно, но с усилием. Пациент выполняет все бытовые (ест, умывается и пр.), профессиональные (печатает) и другие действия левой рукой. Если ему надо что-то продемонстрировать, то он разжимает левой рукой пальцы правой кисти, а затем вкладывает в них какой-либо предмет. Связи между развитием двигательного расстройства и травмой либо стрессом сам больной не наблюдает.

Анамнез заболевания. Вышеуказанные симптомы появились 5 лет назад, до этого времени в течение 2 лет пациент отмечал напряжение в кисти при письме. За период болезни в качестве компенсаторных приспособлений и для отдыха кисти пациент использовал кожаные перчатки разной степени плотности и толщины, а также придуманное большим деревянное приспособление («пальцераширитель»). Со слов больного, болезненные ощущения возникают от того, что «ногти впиваются в ладонь», поэтому он держит руку либо в деревянном приспособлении, либо надевает во время работы кожаную перчатку.

Общий анамнез: в 18 лет, при прохождении военной службы в Афганистане, получил тяжелейшую контузию, ожог правой руки, правой половины туловища, кожи лица и головы, рваную рану правой щеки; находился без сознания около 1,5–2 час. После пребывания в госпитале был демобилизован, поступил в институт и закончил его с отличием.

Первичный осмотр (18.02.2015). На лице – последствия ушитой рваной раны. Правая носогубная складка сглажена (последствия широкого длинного шрама вдоль носа – от

верхней губы до угла глаза), подбородок несколько повернут вправо. Эмоционально лабилен, в разговоре дружелюбен, проявляет интерес к собеседнику.

Неврологический статус: все мимические пробы выполняет удовлетворительно. Кивательная мышца в покое визуальное незначительно напряжена справа в области прикрепления к ключице, при пальпации с обеих сторон изменений мышечного тонуса не выявлено, ограничений движений в шее нет. Симптом Маринеску–Радовичи положительный справа. Активные движения рук сохранены в полном объеме, безболезненны; атрофии мышц конечностей не выявлено. В разговоре помогает себе, жестикулируя левой рукой, правая (пораженная рука) «не участвует» в общей моторике, при этом отмечается приподнимание правого плеча. Мышечный тонус в верхних и нижних конечностях не изменен. Сила мышц кисти – 5 баллов, в пробах на оценку функции пальцев в мизинце правой кисти выявляется легкая слабость (4,5 балла). Обращает на себя внимание, что при скрещивании III–IV пальцев правой кисти пациенту легче удерживать кисть в свободном, разогнутом состоянии. Сухожильные рефлексы с руки и ног живые, патологических кистевых и стопных знаков нет. В пробе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет уверенно, тремора рук нет. Ходьба существенно не изменена. Чувствительных, тазовых нарушений нет.

Видеозапись больного с идиопатической либо психогенной дистонией является важным этапом диагностики, на основании анализа которой можно еще раз уточнить детали двигательного феномена [12]. На этапе видеосъемки для углубленного клинико-неврологического анализа имеющегося у пациента двигательного расстройства нами был проведен ряд специальных тестов.

Тест 1. Оценка двигательного феномена в кисти при выполнении моторного задания, длительность теста – 45 с.

На момент удержания правой кисти (в состоянии покоя) на столе изолированно сгибается только дистальная фаланга указательного пальца, через несколько секунд сгибаются дистальные фаланги всех пальцев. Со слов пациента «пальцы сгибаются сами по себе». Сгибание пальцев происходит за счет изолированной флексии дистальных фаланг. При сгибании пальцев большой приподнимает кисть над столом, разводя пальцы веером и демонстрируя феномен «затекших пальцев» от оставшегося напряжения в кисти. Далее пытается удержать небольшие предметы (клей-карандаш), используя корригирующий жест (захват запястья правой кисти левой рукой), ослабляющий флексию пальцев. После этого сообщает врачу, что имеется напряжение в области thenar справа, демонстрируя, что рука находится в «скрюченном» положении по типу «когтистой лапы». При этом пациент может самостоятельно сгибать и разгибать пальцы кисти.

Тест 2. Удержание мягкого пластикового стаканчика, длительность теста – 1 мин 30 с.

В момент передачи стаканчика правая кисть приобретает форму «когтистой лапы». В течение 10–15 сек пациент перебирает пальцами удерживаемый стаканчик, то сгибая, то разгибая пальцы. После чего периодически отводит локоть правой руки в сторону, удерживая предплечье ровно. На 30-й сек теста происходит «непроизвольное» сжатие стаканчика и удержание его в сжатом состоянии около 5 сек.

При этом через несколько секунд пациент расслабляет пальцы и свободно удерживает стаканчик. Затем вновь демонстрирует уже усиленное «непроизвольное» сжимание стаканчика. В течение всего теста пациент демонстрирует то расслабление кисти, то ее чрезмерное сжатие. Также в процессе тестирования пациент демонстрирует влияние корригирующего жеста в виде касания запястья правой кисти левой рукой. При удержании стаканчика левой кистью изменения тонуса нет, при этом правую кисть пациент разгибает и свободно ее встряхивает. Кроме того, при удержании стаканчика в руке, находящейся в состоянии супинации (ладонью вверх), не наблюдается ни сгибания пальцев, ни усиленного сжатия стаканчика.

Тест 3. Акт письма шариковой ручкой, длительность теста – 1 мин.

В момент инициации акта письма пациент сразу удерживает руку в неестественном положении, сильно подгибая большой и указательный пальцы, и начинает использовать корригирующий жест в виде касания-подталкивания пишущей руки или усиленного прижимания листа бумаги левой рукой. Через 15 сек от начала письма появляется необходимость сделать перерыв, встряхнуть кисть. Сразу после того как пациент кладет руку на стол, в течение нескольких секунд формируется «когтистая лапа». Пациент прижимает правую кисть к столу и, разгибая ее, держит как под прессом. При этом пациент может приподнять кисть над столом и удержать ее в согнутом положении, затем вновь продолжает писать. Пациент сообщает, что больше 2 мин писать не может – «устаёт кисть, надо ее распрямить и встряхнуть». Почерк пациента ровный, разборчивый, петли букв хорошо сформированы. Рисование фигур, цифр не нарушено: пациент может свободно (без напряжения в кисти) нарисовать мелкие фигуры (круг, квадрат, треугольник) сразу после написания текста.

Дополнительные методы исследования

В проведенных лабораторных анализах (общий анализ крови, мочи, стандартный биохимический анализ крови) отклонений от нормы не выявлено.

Электронейромиография: скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам лучевого, локтевого и срединного нервов правой верхней конечности не нарушена.

МРТ головного и спинного мозга какой-либо патологии не выявила.

От дополнительных консультаций специалистов (в том числе психиатра) пациент уклонился без объяснения причин. От назначения лекарственных препаратов также отказался.

Повторный осмотр (12.01.2016): характер жалоб прежний, отрицательной динамики в неврологическом статусе не выявлено. Продолжает работать, занимая руководящую должность в учреждении.

Обсуждение

Психогенные двигательные расстройства являются результатом психического, а не неврологического расстройства [15]. Категория недифференцированного соматоформного

расстройства, о котором идет речь в данном наблюдении, используется в случаях, когда предъявляемые симптомы носят длительный, нестойкий, множественный характер, однако полная клиническая картина соматизированного расстройства не формируется [23]. В первую очередь в клинической картине ПДР у пациента имеется ряд особенностей, которые вносят дополнительные трудности в распознавание и трактовку проявлений данного страдания [26]. Психогенная дистония подразумевает наличие психогенных обстоятельств и характерных личностных расстройств у пациента, в то время как на практике лишь в 20% случаев истерические синдромы развиваются у больных с истерической личностью [18], а в ряде случаев при тестировании таких пациентов изменения по данным применяемых психологических тестов отсутствуют [27]. Как правило, истерические двигательные расстройства сопровождаются снижением мышечного тонуса, отсутствием асимметрии рефлексов, отсутствием мышечных атрофий. Один из самых частых истерических неврологических феноменов – парезы. По сути этот своеобразный псевдопарез можно рассматривать как «локальный акинез» или паралич движения, а не мышцы или группы мышц [18].

В зарубежной литературе используется термин «фиксированная дистония» [28], которая может включать проявления комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) и психогенной дистонии [29]. Нередко «фиксированная болезненная дистония кисти» упоминается в связи с травмой [30] или повреждением «пораженной области» [31], что бывает, как правило, сопряжено с развитием КРБС [28]. В проведенных исследованиях упоминается, что фиксированная дистония правой кисти чаще встречается у женщин – от 51% [32] до 85% случаев [29], при этом у более 50% этих больных имеются данные о том или ином нервно-психическом расстройстве. Чаще всего аномальная установка кисти представлена сгибанием пальцев в межфаланговых или метакarpально-фаланговых суставах. Как правило, в наибольшей степени выраженности в формировании фиксации участвуют IV и V пальцы, а большой палец в гиперкинез не вовлекается почти никогда [31]. Улучшение состояния отмечается менее чем у 25% пациентов, ремиссии основных симптомов встречаются только у 6%, продолжение ухудшения наблюдается в 1/3 случаев [29].

Представленный клинический пример является сложным не только с точки зрения трактовки проявлений двигательного феномена в целом, но и с точки зрения глубины «погружения» пациента в собственную проблему. Пациент использует жесты-антагонисты, которые в настоящее время принято считать характерным признаком дистонии [33, 34]. Ни в анамнезе, ни в жалобах больного не удалось выявить таких характерных для истерического расстройства симптомов, как нарушения голоса и речи [35], полиморфные психологические расстройства, множественные соматические жалобы, боли в пораженной конечности при пассивных движениях, наличие других пароксизмальных состояний. Однако у пациента имеют место другие, весьма характерные для психогенной дистонии особенности синдрома: внезапное начало болезни с дистонии покоя, фиксированный спазм мышц, отсутствие характерной для дистонии динамичности двигательного рисунка [2, 29, 31, 36, 37]. В данном клиническом случае имеется отрицательная диссоциация между предъявляемыми жалобами и клиническими проявлениями, что весьма типично для ПДР. Действительно, у пациента ведущей и единственной жалобой является его моторный «дефект» в правой кисти –

непроизвольное сжимание в кулак, при этом в момент осмотра предьявляется (демонстрируется) ряд особенностей в проявлении этого феномена, например, драматическое скрючивание пальцев кисти по типу «когтистой лапы». Другой двигательный феномен, предьявляемый пациентом в момент письма – элементы фокальной дистонии кисти (писчего спазма). Следует отметить, что у всех пациентов с идиопатическим писчим спазмом имеется определенный ритуал-подготовка перед началом письма, включая формирование характерной дистонической позы кисти и пальцев и явную динамичность двигательного рисунка гиперкинеза; при этом за период болезни происходит неизбежное изменение характерных черт почерка [12]. В данном же случае характерные для классического писчего спазма проявления и этапность формирования дистонии отсутствуют.

Представленным пациентом была «разработана» целая система мероприятий, уменьшающих «непроизвольное» сжатие кисти в кулак, куда входят: использование кожаных перчаток или «пальцераширителя»; удержание скрещенными III и IV пальцев правой кисти; удержание предмета рукой, находящейся в супинаторном положении; распрямление кисти при письме путем придавливания ее к столу.

Особое внимание привлекают такие феномены, как скрещивание III и IV пальцев и вычурное положение руки в положении супинации при удержании предмета. Каждый из этих феноменов крайне неудобен с точки зрения как его выполнения, так и удержания руки в таком положении. При наличии подобных двигательных изменений в руке, существенно нарушающих жизнедеятельность, пациент отказывается от консультации психиатра и от предлагаемого лечения. Отметим, что в неврологическом статусе при наличии демонстрируемых вынужденных «непроизвольных» поз кисти не отмечается какого-либо повышения мышечного тонуса в кисти и руке (по спастическому или пластическому типам); нет также асимметрии сухожильных рефлексов, отсутствуют атрофии мышц кисти и предплечья, нет болевого синдрома. По данным проведенного лабораторно-инструментального обследования, у пациента отсутствуют какие-либо изменения, которые могли бы свидетельствовать о вовлечении ЦНС либо периферического нейромоторного аппарата.

Совокупность вышеуказанных признаков позволяет в данном случае диагностировать психогенное двигательное расстройство по типу фиксированной дистонии без болевого сопровождения.

References

- Baizabal-Carvalho J.F., Fekete R. Recognizing uncommon presentations of psychogenic (functional) movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015; 5: 279. doi: 10.7916/D8VM4B13 PMID: 25667816.
- Shtul'man D.R., Golubev V.L., Dyukova G.M., et al. [Psychogenic dystonia]. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997; (3): 34–8. (In Russ.).
- Dyukova G.M., Golubev V.L. [Psychogenic movement disorders in historical perspective]. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva poizucheniya bolezni Parkinsona i rasstroivstva dvizhenii*. 2012; (1): 21–7. (In Russ.).
- Hidasi Z., Salacz P., Csibri E. Movement disorders is psychiatric diseases. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2014; 16 (4): 205–11. PMID: 25577484.
- Factor S.A., Podskalny G.D., Molho E.S. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59(4): 406–12. PMID: 7561921.
- Lang A.E. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci*. 1995 May; 22(2): 136–43. PMID: 7627915.
- Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin OS, editors. *Ekstrapiramidnye rasstroivstva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Extrapiramidal disorders. Guide to diagnosis and treatment]*. Moscow: MEDpress-inform; 2002. 235 p. (In Russ.).
- Illarioshkin S.N., Markova E.D., Miklina N.I., Ivanova-Smolenskaya I.A. Molecular genetics of hereditary dystonic syndromes. *Journal of Neurology and psychiatry*. S. S. Korsakov. 2000; 8: 60–66. (In Russ.) PMID: 10983375.
- Illarioshkin S.N. DNK-diagnostics i mediko-geneticheskoe konsultirovanie. [DNA diagnosis and medico-genetic counseling]. Moscow: MIA, 2004. (In Russ.).
- Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia. *Human Mutation*. 1999; 14: 269. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1999)14:3<269::aid-humu12>3.0.co; 2–9 PMID: 10477437.
- Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al. The GTP cyclohydrolase i gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. *Arch. Neurol*. 1998; 55: 789-792. doi:10.1001/archneur.55.6.789 PMID: 9626769.
- Shavlovskaya O.A. *Pischiy spazm: klinika, diagnostika, lechenie. Diss. dokt. med. nauk.[Writer's cramp: clinical features, diagnosis, treatment. Diss. doct. med. sci]*. Moscow; 2011. 349 p. (In Russ.).
- Jankovic J. «Psychogenic» versus «functional» movement disorders? That is the question. *Mov Disord*. 2014; 29(13): 1697–8. doi: 10.1002/mds.26040. PMID: 25255973.
- La Faver K., Hallett M. Functional or psychogenic: what's the better name? *Mov Disord*. 2014; 29(13): 1698–9. doi: 10.1002/mds.26035. PMID: 25242623.
- Cras P., Crosiers D. Psychogenic movement disorders. *Tijdschr Psychiatr*. 2015; 57(2):104-8. PMID: 25669947.
- Thenganatt M.A., Jankovic J. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin*. 2015; 33(1): 205–24. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.013. PMID: 25432730.
- Edwards M.J., Stone J., Lang A.E. Functional/ psychogenic movement disorders: Do we know what they are? *Mov Disord*. 2014; 29(13): 1696–7; discussion 1699-701. doi: 10.1002/mds.26039. PMID: 25284581.
- Dyukova G.D. Conversion and somatoform disorders in general medical practice. *Meditinskii sovet*. 2013; (2): 50–8. (In Russ.).
- Dalocchio C., Marangi A., Tinazzi M. Functional or psychogenic movement disorders: an endless enigmatic tale. *Front Neurol*. 2015; 6: 37. doi: 10.3389/fneur.2015.00037. ECollection 2015. PMID: 25774148.
- Edwards M.J., Stone J., Lang A.E. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name. *Mov Disord*. 2014; 29(7): 849–52. doi: 10.1002/mds.25562. PMID: 23843209.
- Espay A.J., Lang A.E. Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15(6): 32. doi: 10.1007/s11910-015-0556-y. PMID: 25900093.
- ICD-10 Version:2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/V>
- Perezhogin L.O. *Somatoformnye rasstroivstva. Diagnostika, leche-*

nie, profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii [Somatoform disorders. Diagnosis, treatment, prevention. Clinical guidelines]. Mos-cow; 2015. 22 p. (In Russ.).

24. ICD-11 Beta Draft – Joint Linearization for Mortality and Morbidity Statistics <http://id.who.int/icd/entity/334423054>

25. Fahn S., Olanow C.W. «Psychogenic movement disorders»: They are what they are. *Mov Dis-ord.* 2014 Jun; 29(7): 853–6. doi: 10.1002/mds.25899 PMID: 24797587.

26. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders – Clinical presentations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22 Suppl 1: S149–52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.036. PMID: 26365778.

27. Van der Hoeven R.M., Broersma M., Pijnenborg G.H., et al. Functional (psychogenic) movement disorders associated with normal scores in psychological questionnaires: A case control study. *J Psychosom Res.* 2015; 79(3): 190–4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.06.002. PMID: 26113484.

28. Hawley J.S., Weiner W.J. Psychogenic dystonia and peripheral trauma. *Neurology.* 2011 2; 77(5): 496–502. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182287aaf. PMID: 21810699.

29. Ibrahim N.M., Martino D., van de Warrenburg B.P., et al. The prognosis of fixed dystonia: a fol-low-up study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(8): 592–7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.010. PMID: 19442561.

30. Katschnig P., Edwards M.J., Schwingenschuh P., et al. Mental rotation of body parts and senso-ry temporal discrimination in fixed dysto-

nia. *Mov Disord.* 2010; 25(8): 1061–7. doi: 10.1002/mds.23047. PMID: 20310052.

31. Schrag A., Trimble M., Quinn N., et al. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain.* 2004; 127(Pt 10): 2360–72. doi: 10.1093/brain/awh262 PMID: 15342362.

32. Kamble N.L., Pal P.K. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22 Suppl 1: S153–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.016. PMID: 26403429

33. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28(7): 863–73. doi: 10.1002/mds.25475. PMID: 23649720.

34. Broussolle E., Laurencin C., Bernard E., et al. Early illustrations of geste antagoniste in cervical and generalized dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2015; 5: 332. doi: 10.7916/D8KD1X74. PMID: 26417535.

35. Baizabal-Carvalho J.F., Jankovic J. Speech and voice disorders in patients with psychogenic movement disorders. *J Neurol.* 2015; 262(11): 2420–4. doi: 10.1007/s00415-015-7856-7. PMID: 26194199.

36. Hinson V.K., Cubo E., Comella C.L., et al. Rating scale for psychogenic movement disorders: scale development and clinimetric testing. *Mov Disord.* 2005; 20(12): 1592–7. doi: 10.1002/mds.20650 PMID: 16108025.

37. Honing M.L., Kon M. Dysfunctional postures of the hand as part of a conversion reaction. *J Hand Surg Br.* 1996; 21(2): 271–5. PMID: 8732418.

Psychogenic dystonia

O.A. Shavlovskaya, A.I. Baidauletova

*Sechenov First Moscow State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);
Medical Center “Neuroclinic” (Almaty, Kazakhstan)*

Keywords: psychogenic movement disorders, conversion disorder, psychogenic dystonia, idiopathic dystonia, differential diagnosis.

Psychogenic movement disorders pose a complex problem in modern neurology that requires using the interdisciplinary approach to solve a number of questions related to classification, diagnosis, treatment, and rehabilitation. The most frequent forms of psychogenic movement disorders include tremor, dystonia, myoclonus, and gait abnormality. A clinical case of a 46-year-old male patient with psychogenic movement disorder presenting as fixed hand dystonia not accompanied by pain is reported.

The terminology issues related to the most accurate determination of this type of hyperkinesia, as well as clinical tests (standard motor-skill tasks, ballpoint pen writing) that allow one to identify the psychogenic nature of hyperkinesia, are discussed using the example provided. The clinical phenomenology of psychogenic dystonia is thoroughly analyzed and the differential diagnostic criteria of psychogenic and primary (idiopathic) dystonia are presented.

Контактный адрес: Шавловская Ольга Александровна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательского отдела неврологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Москва, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 2; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru;

Байдаулетова А.И. – невролог медицинского центра «Нейроклиника» (Алматы, Казахстан).

Жан-Мартен Шарко — основоположник современной клинической неврологии

С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

XIX столетие было эпохой ярких, выдающихся личностей и пионеров науки, создававших основы современной клинической медицины. Одним из первых в этом ряду корифеев прошлого следует назвать крупнейшего французского врача и исследователя Жана-Мартена Шарко (рис. 1). Имя доктора Шарко стало легендарным и даже нарицательным — ведь за 67 лет жизни он успел сделать удивительно много. Невролог, психиатр, нейропсихолог, физиотерапевт, интернист, патолог, организатор здравоохранения, педагог, новатор медицинской науки — все это один человек, очерк о котором открывает в данном номере журнала новую рубрику «История неврологии».

Ж.-М. Шарко родился 29 ноября 1825 г. в Париже в семье бедных ремесленников-каретников. Его отец, не имея возможности дать хорошее образование всем своим четверым сыновьям, решил предоставить возможность дальнейшей учебы тому, кто окажется лучшим в лицее — и Жан-Мартен выиграл это непростое «соревнование» у братьев. После окончания лицея в 1844 г. Шарко поступает на медицинский факультет Парижского университета, а спустя 4 года приходит в качестве интерна в знаменитый госпиталь Сальпетриер (La Salpêtrière) (рис. 2), с которым связаны вся дальнейшая судьба и блестящая карьера ученого. Глубоким знаниям в самых разных областях медицины, приобретенным во время учебы, способствовало хорошее знание

юношей иностранных языков — английского, немецкого, итальянского [1].

В 1853 г. Шарко становится доктором медицины, защитив диссертацию по актуальной проблеме внутренних болезней (работа посвящена дифференциальной диагностике подагры и хронического ревматизма). Таким образом, как и большинство врачей в те годы, начинал Шарко как врач общей практики. До начала 1860-х гг. Ж.-М. Шарко работает ординатором и обогащается уникальным клиническим опытом, а в 1862 г. становится главным врачом госпиталя Сальпетриер и куратором женского отделения «для эпилептичек и истеричек» [2, 3]. С 1866 г. Шарко читает в Сальпетриер лекции по внутренним, а с 1870 г. — по нервным болезням, в 1872 г. он одновременно становится профессором патологической анатомии на медицинском факультете Парижского университета. В 1882 г. решением парламента и министерства просвещения Франции в Сальпетриер специально для Шарко создается кафедра нервных болезней, которую он возглавлял до конца своих дней. В 1872 г. Шарко становится членом Французской медицинской академии, в 1883-м — членом Парижской академии наук. Всего же за свою жизнь Шарко был избран президентом, вице-президентом, почетным или действительным членом 55 академий, университетов и научных обществ Старого и Нового света [4].



рис. 1: Жан-Мартен Шарко (1825–1893).



рис. 2: Вид на Сальпетриер со стороны Сены на гравюре XVIII века.

Шарко считается основоположником современной клинической неврологии, представившим ряд классических описаний заболеваний центральной и периферической нервной системы. Во второй половине XIX столетия им была систематизирована сложнейшая семиотика известных на тот момент неврологических болезней и синдромов, предложены новые методы диагностики и лечения, создана ведущая в мире школа в области неврологии и гипнологии. Он является «отцом» клинко-морфологического подхода в изучении заболеваний нервной системы. Значение этих трудов до настоящего времени трудно переоценить.

Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз

В 1866–1968 гг. Шарко первым дал наиболее четкое описание клинических и морфологических проявлений рассеянного склероза [5, 6]. Изучение рассеянного склероза ученый начал с методичного осмотра всех пациентов больницы Сальпетриер, имеющих отчетливые симптомы дрожания. Часть этих пациентов соответствовала описанному Джеймсом Паркинсоном дрожательному параличу (см. далее), другие были отнесены к новому заболеванию – рассеянному склерозу; Шарко его определял как «склероз в форме бляшек» (*“sclérose en plaques”*). При описании болезни Шарко указал на многоочаговость поражения головного и спинного мозга, а также на взаимосвязь полиморфных неврологических нарушений с определяемыми на секции «коричневыми пятнами» (бляшками) в центральной нервной системе. Им же отмечены утрата миелина и пролиферация глиозных волокон, а также распространение демиелинизирующих очагов от области желудочков мозга в большие полушария [6]. Изучая заболевание, Шарко высказал предположение о том, что «рассеянных склерозов может быть много», тем самым проницательно предсказав современные представления о неоднородности его фенотипических вариантов и этиопатогенетических механизмов.

Шарко представил исчерпывающие описания различных форм рассеянного склероза (цефалическая, спинальная и смешанная/цереброспинальная), отметив корреляции между клиническим дебютом симптомов и данными *post mortem* [7]. Именно на примере рассеянного склероза Шарко впервые описал интенционный тремор, отметив его основные клинические признаки – невысокую частоту, появление при целенаправленных движениях (например, при пальценосовой и пяточно-коленной пробах), нарастание амплитуды дрожания по мере приближения к конечной цели движения. Помимо интенционного тремора, Шарко описал и другие симптомы рассеянного склероза: спастическую параплегию, атаксию, нистагм, зрительные и речевые нарушения. Знаменитая «триада Шарко» (интенционный тремор, нистагм, скандированная речь), которую он наблюдал у собственной экономки, страдавшей рассеянным склерозом, сыграла важную роль в улучшении диагностики данного заболевания. Так, например, по данным различных авторов, тремор интенционного типа наблюдается у 40–60% больных рассеянным склерозом [8], причем именно дрожание во многом определяет степень инвалидизации и нарушений самообслуживания у таких пациентов. И хотя современные стандарты диагностики рассеянного склероза ушли далеко вперед, «триада Шарко» навсегда останется одним из легендарных символов романтической эпохи становления клинической неврологии.

В 1869 г. Шарко и его ученик Жоффрей представили описание двух случаев «прогрессирующей мышечной атрофии» с

поражением задне-боковых столбов спинного мозга, подчеркнув частое сочетание изменений в пирамидных трактах и передних рогах спинного мозга [9]. В 1874 г. Шарко выделил боковой амиотрофический склероз (БАС) как отдельный синдром с определенными клиническими и морфологическими характеристиками, а также отметил ряд его отличий от нейрогенной мышечной атрофии Арана–Дюшенна (быстрое течение, наличие спастичности и бульбарных нарушений) [10]. Еще ранее, в 1965 г., Шарко представил первое описание заболевания, известного в наши дни как «первичный боковой склероз» – клинически оно проявлялось нарастающей слабостью, повышением мышечного тонуса и контрактурами в конечностях, а морфологически – склерозом боковых столбов и атрофией передних корешков спинного мозга [11]. После многих десятилетий бурных дискуссий стало понятным, что спинальный амиотрофический синдром Арана–Дюшенна, классический вариант БАС с поражением верхнего и нижнего мотонейронов, первичный боковой склероз, а также прогрессирующий бульбарный паралич представляют собой различные подтипы единого клинко-анатомического континуума – *болезни двигательного нейрона* [12]. Признавая заслуги Шарко в изучение данной сложной патологии, во многих странах мира неврологи называют БАС *болезнью Шарко*.

Паркинсонизм и другие двигательные расстройства

Жан-Мартен Шарко внес большой вклад в уточнение клинической феноменологии, разработку вопросов диагностики и лечения паркинсонизма. В своих лекциях он подчеркнул значение для неврологии ясных описаний болезни, сделанных Джеймсом Паркинсоном, и предложил сам эпоним «*болезнь Паркинсона*», ставший общепринятым. Именно Шарко отверг термин «*дрожательный паралич*», справедливо отметив, что пациенты с болезнью Паркинсона обычно сохраняют мышечную силу и могут не иметь тремора [13, 14].

Шарко определил принципиальное отличие мышечной ригидности, наблюдаемой при болезни Паркинсона, от спастичности, характерной для рассеянного склероза и БАС [15]. Ему принадлежит заслуга выделения брадикинезии как кардинального и самостоятельного симптома паркинсонизма, отличного от мышечной ригидности [16]. Им и его учениками представлены детальные описания клинического спектра болезни Паркинсона (рис. 3) и, в частности, дифференцированы дрожательная и акинетико-ригидная формы заболевания. Шарко был убежден, что при болезни Паркинсона не бывает «истинного» тремора

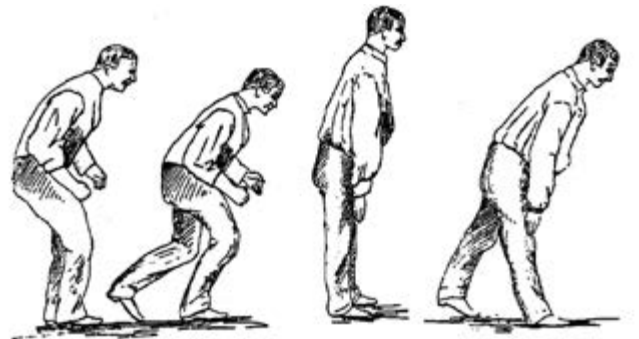


рис. 3: Рисунок Шарко из его классического труда, изображающий характерные нарушения позы и ходьбы у пациента с болезнью Паркинсона.

головы, а видимые осцилляции головы у таких больных являются результатом тремора туловища или конечностей. Шарко продемонстрировал это положение с помощью простого устройства, которое состояло из ремня, стянутого вокруг головы и соединенного с длинным рычажком: когда пациент с болезнью Паркинсона стоял или сидел, осцилляции наконечника рычажка были весьма отчетливыми, но при удерживании туловища и рук или при их активном движении (подавляющем тремор покоя) дрожание головы немедленно исчезало [16].

Шарко впервые обратил внимание на ряд непроизвольных (немоторных) проявлений болезни Паркинсона – утомляемость, боли, крампи, вегетативные расстройства [15]. Эти наблюдения опередили свое время почти на столетие: серьезная переоценка роли немоторных проявлений произошла в последней трети XX столетия, и сегодня им придается ключевое значение в диагностике болезни Паркинсона, определении прогноза и влиянии на качество жизни пациентов.

Шарко стал первым, кто продемонстрировал лечебный эффект белладонны при болезни Паркинсона. Он отметил, что алкалоид гиосциамин (левоповорачивающая форма атропина) обладает умеренно выраженным благоприятным действием в отношении паркинсонического тремора. Это эмпирическое открытие стало ключевым в разработке антихолинергической терапии болезни Паркинсона. Формально влияние алкалоидов белладонны на симптоматику паркинсонизма было описано немецким учеником Шарко Л. Орденштейном в 1867 г. в его докторской диссертации [17], однако приоритет самого Шарко здесь неоспорим. Сохранился уникальный документ – консультативный бланк с автографом Шарко (рис. 4), где великим неврологом был назначен гиосциамин одному из пациентов с болезнью Паркинсона. В 1887 г. Вильгельмом Эрбом с той же целью был внедрен в практику скополамин. Алкалоиды белладонны оставались единственными противопаркинсоническими средствами практически до середины 1950-х гг., когда были синтезированы первые холинолитики с селективным центральным действием.

Шарко сыграл большую роль в дифференцировании болезни Паркинсона с фенотипически сходным заболеванием – эссенциальным тремором. Сохранились великолепные воспоминания о проводимых во время лекций Шарко клинических демонстрациях дрожания головы у женщин с эссенциальным тремором: Шарко просил пациенток надеть шляпку с пышными страусиными перьями (в полном соответствии с веяниями тогдашней парижской моды), что позволяло аудитории четко увидеть усиленные по амплитуде дрожательные движения перьев на голове испытуемой [18].

Шарко по праву считается пионером в изучении нейрофизиологии тремора [19], чему в немалой степени способствовала созданная им первая модель прибора для регистрации тремора (рис. 5). Это устройство использовало инерционно-рычажный принцип усиления физических колебаний и чернильную запись осцилляций. Как видно на рис. 6, зарегистрированные Шарко кривые четко отражают ряд важнейших характеристик дрожательных гиперкинезов при рассеянном склерозе и болезни Паркинсона.

Еще одна форма двигательных расстройств – тики – связана с именем Жюль де ля Туретта, который в 1885 г. [20] в классической статье обосновал выделение тиков в каче-

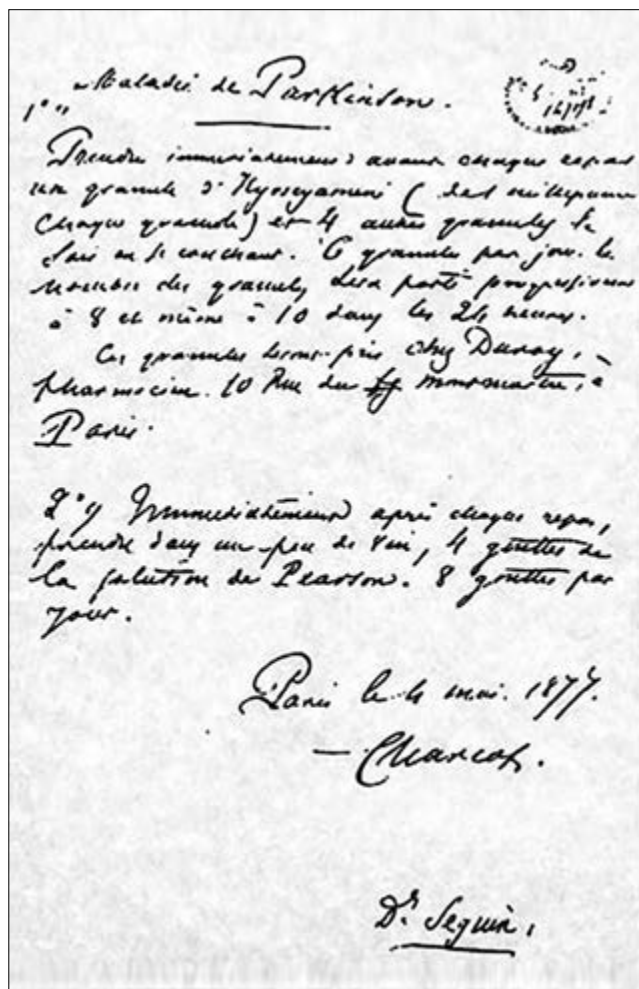


рис. 4: Запись, сделанная Ж.-М. Шарко после осмотра пациента с паркинсонизмом. В самом верху листа – диагноз, сформулированный как «болезнь Паркинсона» (Maladie de Parkinson). В качестве рекомендации назначены пилюли гиосциамин, указаны имя фармацевта и адрес аптеки, где их можно было приобрести (10 rue de Faubourg Montmartre, à Paris). Внизу подпись Шарко, датированная 4 мая 1877 г., Париж.

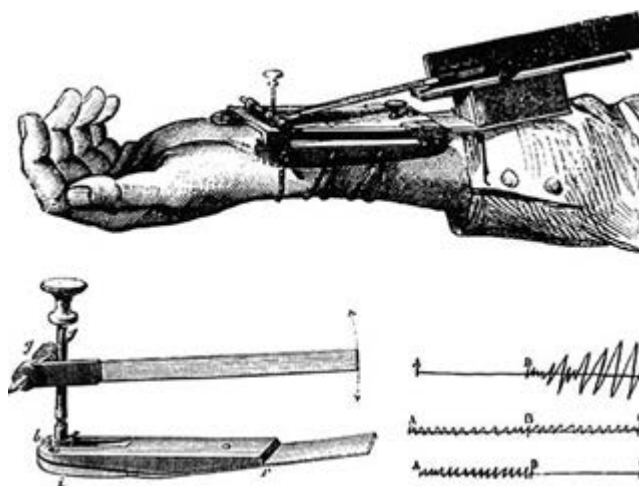


рис. 5: Первый прибор для записи тремора, изобретенный Шарко.

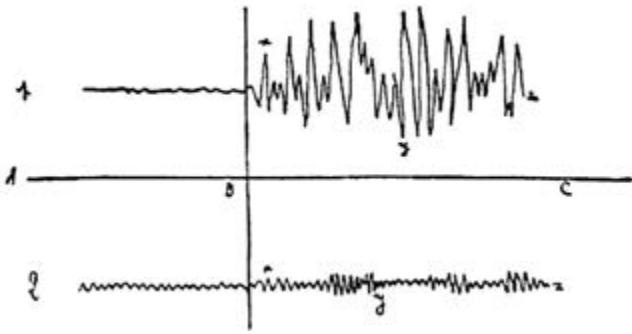


рис. 6: Анализ треморограмм пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона, сделанный Шарко [Charcot, 1889]:

«№ 1 (верхняя кривая) представляет интенционный тремор при рассеянном (множественном) склерозе. Линия АВ указывает состояние покоя. Точка В представляет момент начала произвольного движения; ВС соответствует периоду движения, а дрожание представлено ломаной линией XYZ, где осцилляции нарастают по мере удаления от точки В. ... № 2 (нижняя кривая) представляет тремор при дрожательном параличе (т.е. при болезни Паркинсона). При взгляде на диаграмму вы немедленно видите, как различаются две показанные кривые в сегменте ВС. При болезни Паркинсона в состоянии покоя (под линией АВ) видны лишь равномерные волны, связанные с постоянным и одинаковым по амплитуде тремором покоя. После начала движения (под линией ВС) компоненты кривой XYZ становятся чуть более длинными, менее регулярными и иногда почти гасятся, но они никогда не достигают степени выраженности, характерной для рассеянного склероза».

стве самостоятельного феномена и представил описание болезни, получившей, по предложению Шарко, название «болезнь тиков Жиль де ля Туретта». Следует отметить, что Жиль де ля Туретт был ординатором в клинике Сальпетриер и работал под непосредственным руководством Жана-Мартена Шарко; как он сам писал в предисловии к своему труду [20], статья была «написана с помощью профессора Шарко». Поэтому приоритет в изучении тиков следует по справедливости делить между обоими неврологами — учителем и его учеником, чему есть и другие документальные подтверждения [21]. Современное определение синдрома Жиль де ля Туретта включает в себя все основные диагностические критерии, предложенные им и Шарко — начало в детском возрасте, двигательные и вокальные тики, характерную возрастную динамику симптомов, хроническое течение.

Весьма плодотворной для установления патофизиологической основы атетозидного гиперкинеза оказалась дискуссия между Шарко и американским неврологом Вильямом Хаммондом, впервые описавшим атетоз в своем руководстве по неврологии 1871 г. [22]. Хаммонд на основании анализа формулы гиперкинеза настаивал на самостоятельности атетоза как двигательного феномена, тогда как Шарко указывал на то, что атетоз может представлять собой хореоформно-дистоническое движение или быть лишь разновидностью «постгемиплегической гемихореи» [23]. Удивительно, но за следующие более чем 100 лет мы так и не получили окончательного ответа на этот вопрос: в настоящее время атетоз по-прежнему рассматривается как «промежуточная» (между хореей и дистонией) разновидность экстрапирамидного гиперкинеза. Сегодня большинство авторов считают атетоз особым фенотипическим вариантом дистонии [24], и мнение Шарко здесь, по-видимому, совпадает с современными представлениями об этом двигательном расстройстве.

Поучительна история признания Жаном-Мартеном Шарко новой формы спиноцеребеллярной атаксии, описанной немецким неврологом Николаусом Фридрихом. В серии статей (1863, 1876, 1877) Фридрих представил пациентов с наследственной формой нарушений координации, сделав четкое различие между нами и другими больными с «локомоторной атаксией», классификация которой была на тот момент совершенно не разработана. Первоначально, в 1868 г., Шарко предположил, что описанные Фридрихом пациенты страдали рассеянным склерозом; аналогичные высказывания о возможном сосуществовании у Фридриховских пациентов двух патологий — прогрессирующей локомоторной атаксии и рассеянного склероза — были сделаны Эрбом, Мебиусом, Штрюмпелем, Бурневиллем и другими корифеями. В 1876 г. Фридрих писал: «Непостижимо, что кто-то все еще может говорить о диссеминированном склерозе, когда я представил результаты трех тщательно выполненных аутопсий... Я надеюсь, что Шарко среди обширного числа наблюдений в ведомой им клинике рано или поздно выявит случай болезни, аналогичный таковому в моем описании» [25]. Эта надежда сбылась спустя 8 лет, когда Шарко в одной из своих лекций во время демонстрации пациента произнес: «Эта болезнь ... одновременно приближается к собственно локомоторной атаксии и диссеминированному склерозу, в то же время совершенно отличаясь от них по ряду признаков; она должна называться наследственной атаксией, или болезнью Фридриха» [26].

Другие проблемы неврологии

Ж.-М. Шарко и его ближайший ученик П. Мари, сменивший учителя после его смерти в должности заведующего кафедрой и неврологической клиникой Сальпетриер, описали семейную переносимую мышечную атрофию (согласно современной номенклатуре, наследственную сенсомоторную невропатию) — болезнь Шарко–Мари. Занимаясь травмами спинного мозга, Шарко значительно расширил представления о его анатомии и физиологии. Большой цикл исследований Шарко был посвящен нейроинфекциям: он, в частности, установил взаимосвязь между полиомиелитом и поражением клеток передних рогов спинного мозга, а также подробно изучил дифтерийный паралич мягкого неба. Ж.-М. Шарко описал особенности кровоснабжения головного мозга, совместно с Ш. Бушаром установил основные причины и клиническо-морфологические особенности церебральных кровоизлияний. Одним из первых Шарко организовал реабилитационную клинику для лечения неврологических больных [1].

Психоневрология пограничных состояний

Современники называли Шарко «Наполеоном неврозов». Его уникальные демонстрации пациентов с истерией, в т.ч. результатов лечения с помощью гипноза, привлекали в госпиталь Сальпетриер большое число врачей, ученых и студентов из всех уголков Европы (рис. 7). Среди множества интересов Шарко в рамках изучения истерии одним из центральных было изучение клинической феноменологии истерии, в т.ч. разнообразных двигательных феноменов при данном заболевании. Шарко четко отдифференцировал истерию от эпилепсии. Ряд поднимавшихся им проблем до настоящего времени не потерял своей актуальности. Так, проблема соотношения «психогенного» и «органического» у больных с дистоническими феноменами и в наши дни остается предметом оживленных дискуссий [2]. И хотя многие выводы Шарко, касающиеся истерии (например,



рис. 7. Репродукция картины Андра Бруйё (André Brouillet) «Клиническая лекция в Сальпетриер», 1887. На картине профессор Жан-Мартен Шарко демонстрирует коллегам больную истерией в момент припадка с дистонической позой левой руки. Пациентку поддерживает ассистент Шарко, впоследствии знаменитый невролог Жозеф Бабинский.

значимость нарушений со стороны периферической нервной системы) впоследствии были признаны ошибочными, благодаря живости описаний и методологической основательности эти работы оказали большое влияние на развитие современной неврологии и психиатрии.

Исследования Шарко в данной области медицины, находящейся на стыке неврологии и психиатрии, оказали сильнейшее воздействие на молодого Зигмунда Фрейда, имевшего счастье стажироваться у мэтра и присутствовать на его лекциях. Как-то в одной из бесед с Фрейдом Шарко мимоходом заметил, что источник многих симптомов больных неврозами таится в особенностях их половой жизни. Эта мысль глубоко засела в памяти Фрейда, тем более что он сам уже сталкивался с зависимостью нервных заболеваний от сексуальных факторов. Именно в своих исследованиях по истерии, начатых в клинике Шарко, Фрейд делает первые наброски по психоанализу.

Терапия и другие области клинической медицины

Шарко внес большой вклад и в изучение ряда общетерапевтических, хирургических и иных проблем, причем любого из его достижений «вне неврологии» было бы достаточно, чтобы стать классиком медицины.

Деструктивная остеоартропатия («стопа Шарко», «сустав Шарко») — клинический синдром, описанный Шарко и называемый сегодня синдромом диабетической стопы. С этим осложнением встречаются врачи разных специальностей: эндокринологи, хирурги, ортопеды и др. Деструктивная остеоартропатия представляет собой отек сустава с ассоциированными трофическими нарушениями и костными деформациями, причиной которых является поражение спинного мозга и/или периферической нервной системы. Именно Шарко доказал, что эта патология носит нейрогенный характер и не связана с ревматизмом. Интересно, что сам Шарко описал деструктивную остеоартропатию не при сахарном диабете (в доинсулиновую эру поздние осложнения диабета практически не встречались), а при спинной сухотке и, позднее, при сирингомиелии.

Жаном-Мартеном описано и такое классическое проявление стеноокклюзирующего поражения сосудов нижних

конечностей, как перемежающаяся хромота (*angina cruris*). В наши дни оно широко известно даже студентам медицинских вузов, не говоря уже о практических врачах. В медицинской литературе, особенно начала прошлого века, это состояние нередко называют «синдромом Шарко».

Помимо описанной при рассеянном склерозе триады (см. выше), терапевтам и хирургам известна еще одна *триада Шарко* (*Charco's triad*) — сочетание лихорадки, озноба и желтухи, свидетельствующее о развитии у человека острого холангита.

Даже для людей, далеких от медицины, хорошо известен *душ Шарко*, который до наших дней широко используется в различных клиниках и даже СПА-салонах по всему миру. Это интенсивное воздействие плотной, толстой струей воды с расстояния 3–5 м, с последовательным переходом от одной части тела к другой и сменой температуры, что обеспечивает выраженный массажный, тонизирующий и общеукрепляющий эффект. В неврологии данная гидропроцедура, предложенная Шарко, остается в качестве эффективного метода физической терапии функциональных расстройств, депрессии, астении, последствий органических поражений ЦНС.

Шарко и Сальпетриер. Школа Шарко и его наследие

За время руководства Шарко госпиталем Сальпетриер он превратился в большой научно-исследовательский институт мирового значения. Это трудное преобразование стало содержанием и смыслом всей жизни Жана-Мартена.

Госпиталь на 5000 коек был открыт в 1656 г., а до этого здание в течение 100 лет служило военным арсеналом (само слово *Salpêtrière* переводится с французского как «склад селитры»). Первоначально Сальпетриер функционировал как женский приют для нищих, престарелых, проститу-



рис. 8. Репродукция картины французского художника Тони Робера-Флери (Tony Robert-Fleury) «Доктор Филипп Пинель освобождает от оков психически больных в госпитале Сальпетриер в 1795 году». Филипп Пинель (Philippe Pinel, 1755–1826) — знаменитый французский психиатр, вошедший в историю за совершенный им величайший акт гуманности: он выхлопотал у революционного Конвента разрешение снять цепи с душевнобольных пациентов (сначала в приюте для умалишенных Бисетр в 1792 г., а затем в Сальпетриере в 1795 г.). По почину Пинеля были освобождены от цепей также пациенты других учреждений, и в Европе получил распространение принцип их гуманного содержания, с предоставлением свободы и простейших жизненных удобств.



рис. 9: Литография Армана Готье (Armand Gautier) «Образы деменции, мегаломании, «острой мании», идиотии, галлюцинаций, эротомании и паралича, гуляющие в саду больницы Сальпетриер».

ток и душевнобольных, а также как тюрьма для женщин, осужденных за супружескую неверность, воровство и убийство (рис. 8, 9). В середине XIX века это учреждение уже утратило многие из своих тюремных функций, но в нем по-прежнему содержалось около 5 тысяч бездомных женщин. Впервые в студенческие годы, пройдя по палатам запущенного приюта Сальпетриер и увидев сотни агонизирующих умалишенных больных, лишенных элементарной помощи, Шарко пережил моральное потрясение и тогда же принял решение: «Сюда нужно вернуться и здесь остаться». Шарко писал, что к моменту начала его работы в Сальпетриер (1862 г.) под призранием находились люди всех возрастов: от детей до глубоких старух. Большинство из них были неизлечимо больны, и особенно много было заболеваний нервной системы (около 3 000 пациентов). Это был целый музей живой патологии, своего рода неврологический паноптикум, ждущей своего описания и классификации [29, 30].

Шарко понимал необходимость масштабных исследований в области нервных болезней, и в Сальпетриер начинают принимать новых пациентов с нервными расстройствами, в т.ч. мужчин. При полном отсутствии денег и лабораторной базы первое примитивное оборудование Шарко мастерит собственными руками, размещая его в темном коридоре. И всего за несколько лет он организует здесь различные службы и лаборатории, включая патологоанатомический музей, кабинеты микроскопии, офтальмоскопии, рисунка, скульптуры, фотографии — все то, что принесет впоследствии госпиталю славу «неврологической Мекки». Не менее драматична судьба кафедры нервных болезней, созданной Шарко в Сальпетриер. Когда он только приступил к чтению курса по неврологии, медицинский факультет не мог предоставить ему иного помещения, кроме освободившейся кухни или упраздненной аптеки. Столь же мало интереса проявляли студенты: сейчас в это трудно поверить, но в первый год на его лекции ходил лишь один (!) молодой врач. Однако Шарко своей одержимостью и целеустремленностью, помноженными на огромный талант, продолжал вершить ежедневный подвиг и упорно двигаться к намеченной цели. Наиболее плодотворными оказались 1865—1880 гг., когда клиника Шарко стала «законодателем мод» в мировой неврологии, а он сам снискал славу не имеющего себе равных лектора и некоронованного

властелина французской медицины. Это положение закрепил Лондонский международный медицинский конгресс 1881 г., участие в котором стало триумфом Шарко и его неврологической школы [1].

Слушателями и учениками Шарко были такие выдающиеся неврологи, как Вильгельм Эрб, Альфред Вульпиан, Жиль де ля Туретт, Жозеф Бабинский, Жюль Бернар Люис, Пьер Мари, Дезир Бурневиль, Эдуард Бриссо, Владимир Михайлович Бехтерев, Александр Яковлевич Кожевников, Ливерий Осипович Даркшевич и многие, многие другие. Шарко сыграл огромную роль в формировании научного и клинического мировоззрения нескольких поколений ученых и врачей. О нем говорили: «Шарко исследует человеческое тело, как Галилей исследовал небо, Колумб — моря, Дарвин — флору и фауну Земли. Никто не смеет называть себя образованным врачом, не побывав у Шарко в Сальпетриер, и тот не невролог, кто не прослушал его курса лекций».

Личность Шарко производила неизгладимое впечатление на всех, кто его видел и слышал. Профиль Шарко напоминал античного римлянина. Внешне любезный и остроумный, он всегда выделялся среди других людей удивительным качеством, которое можно назвать «врожденным превосходством». Его артистичная манера говорить, его умные, холодные, орлиные глаза буквально гипнотизировали и завораживали слушателей [27]. В качестве иллюстрации «гипнотического» дара Шарко приведем яркие воспоминания Зигмунда Фрейда: «Ни один человек не имел на меня такого влияния ... Мне случалось выходить с его лекций с таким ощущением, словно я выхожу из Нотр-Дамы, полный новым представлением о совершенстве».

Шарко хорошо рисовал, всегда приводя свои зарисовки больных и анатомических препаратов на лекциях, при этом яркость демонстраций усиливалась неожиданными цитатами и примерами из творчества Шекспира и других классиков. Свои книги, как видно на рис. 3, он иллюстрировал сам. Шарко коллекционировал картины, мозаики, гобелены, иконы и барельефы, изображавшие больных с неврологическими расстройствами, и на основе своей коллекции издал (в сотрудничестве с П. Рише) две книги: «Безумие в искусстве» (*Les Démoniaques dans l'art*, 1887) и «Уродства и болезни в искусстве» (*Les Difformes et les Malades dans l'art*, 1889). Его личные коллекции предметов искусства составили впоследствии собрания двух музеев.

Умер Шарко от внезапного сердечного приступа в Морване (департамент Ньевр) 16 августа 1893 г., будучи в отпуске, во время увеселительной поездки с друзьями на берега Сеттонского озера. Его похороны прошли тихо и скромно, так как при жизни этот великий человек попросил, чтобы «на его гроб не было возложено ни одного венка и над его могилкой не было произнесено ни одной речи».

Детище Шарко — госпиталь Сальпетриер (рис. 10) — значительно перестроенный и расширенный, современный и одновременно патриархальный, сегодня представляет собой один из крупнейших медицинских центров Европы, по существу, настоящий город в юго-восточной части Парижа, со своими улицами, переулками и кварталами, среди которых есть и «квартал Шарко» (рис. 11). Автору этих строк в 1998/1999 гг. посчастливилось стажироваться в Сальпетриере в рамках научного гранта в лаборатории патологии нейронов Института здоровья и медицинских исследований Франции (INSERM). Поработав здесь в те-



рис. 10: Госпиталь Сальпетриер (La Salpêtrière, фасадная часть) в наши дни, юго-восточная часть Парижа.

чение нескольких месяцев, трудно забыть непередаваемое чувство соприкосновения с колыбелью мировой неврологии, освященной духом Шарко и его великих современников. Наверное, не будет преувеличением сказать, что неврологическая часть Сальпетриера (с несколькими научно-исследовательскими институтами в своем составе) остается «сердцем» всей этой гигантской многопрофиль-



рис. 11: Квартал Шарко на территории госпиталя Сальпетриер (Quartier Charcot – надпись слева на стенде, посвященном крупнейшему ученику Шарко – Жозефу Бабинскому).

ной клиники, ее гордостью и центром притяжения для неврологов из разных стран.

Имя Шарко осталось не только в неврологии: его носит полуостров в Антарктиде, названный так в память об отце его сыном – известным французским полярным мореплавателем Жаном-Батистом-Августом Шарко.

References

1. Kumar D.R., Aslinia F., Yale S.H., Mazza J.J. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. *Clin. Med. Res.* 2011; 9: 46–49. DOI:10.3121/cmr.2009.883 PMID: 20739583.
2. Dubb A. Jean-Martin Charcot (1825–1893): His life and his legacy. *Adler Mus. Bull.* 1993; 19: 19–24. PMID:11639234.
3. Sanders L.J. Jean-Martin Charcot (1825–1893). The man behind the joint disease. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2002; 92: 375–380. PMID: 12122122.
4. Bekhterev V.M. [Memories about Charcot]. *Sovrem. psikhonevrol.* 1925; 8: 14–17 p. (In Russ).
5. Charcot J.-M. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz. Hôpitaux.* 1868; 41: 554–555.
6. Hautecoeur P. L'histoire de la sclérose en plaques. Lille, 2012.
7. Pearce J.M.S. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2005; 54: 49–53. DOI:10.1159/000087387 PMID:16103678
8. Koch M., Mostert J., Heersema D., De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254: 133–145. DOI:10.1007/s00415-006-0296-7 PMID:17318714.
9. Charcot J.-M., Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive. *Arch. Physiol.* 1869; 2: 354–367.
10. Charcot J.-M. De la sclérose latérale amyotrophique. *Prog. Med.* 1874; 23: 235–237; 24: 341–342; 29: 453–455.
11. Charcot J.-M. Sclérose de cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique atteinte de contracture permanente des quatre membres. *L'Union Méd.* 1865; 25: 451–467; 461–472.
12. Zavalishin I.A. (eds) *Bokovoy amiotroficheskiy skleroz. Rukovodstvo dlya vrachey. [Amyotrophic lateral sclerosis. Guidelines for physicians].* M.: Evraziya+, 2007 (In Russ).
13. Charcot J.-M. On paralysis agitans. In: *Lectures on Diseases of the Nervous System: Delivered at La Salpêtrière. Vol. 1.* London: New Sydenham Society, 1887: 129–156.
14. Charcot J.-M., Vulpian A. De la paralysie agitante. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* 1861; 8: 765–767; 9: 54–59.
15. Goldman J.G., Goetz C.G. History of Parkinson's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol.84: Parkinson's disease and related disorders* (eds. W.C. Koller, E. Melamed). Part II. Elsevier, 2007: 373–384.
16. Lanska D.J. The history of movement disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 95: History of Neurology* (eds. S.Finger, F.Boller, K.L.Tyler). Amsterdam: Elsevier, 2010: 501–546.
17. Ordenstein L. Sur la paralysie et la sclérose en plaque généralisée. Paris: Martinet, 1867.
18. DiDio A.S., Koller W.C. The history of essential tremor. In: *Handbook of essential tremor and other tremor disorders* (eds. K.E.Lyons, R.Pahwa). Boca Raton: Taylor & Francis, 2005: 3–12.
19. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Drozhatel'nye giperkinезы. Rukovodstvo dlya vrachey. [Tremor hyperkineses. Guidelines for physicians]. M.: Atmosfera, 2011 (In Russ).
20. Gilles de la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Arch. Neurol. (Paris)* 1885; 9: 19–42, 158–200.
21. Kushner H.L., Luzzatti C., Finger S. A perplexing document in the early history of Gilles de la Tourette syndrome: Melotti's rendition of a "Lecture by Charcot" (including a complete translation from the Italian with commentary). *J. Hist. Neurosci.* 1999; 8: 5–20. DOI:10.1076/jhin.8.1.5.1779 PMID: 11624136
22. Hammond W.A. Athetosis. In: *A Treatise on Diseases of the Nervous System.* NY: D. Appleton and Co., 1871: 654–662.
23. Charcot J.-M. On athetosis. In: *Lectures on Diseases of the Nervous System: Delivered at La Salpêtrière. Vol. 2.* London: New Sydenham Society, 1881: 390–394.
24. Horstink M.W., van de Warrenburg B.P., Speelman J.D. Dystonia.

In: Parkinsonism and related disorders (eds. E.Ch. Wolters, T. van Laar, H.W. Berendse). Amsterdam: VU University Press, 2007: 327–353.

25. Harding A.E. Hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.

26. Ladam P. Friedreich's disease. Brain 1890; 13: 467–537.

27. Illarionov S.N. [Jean-Martin Charcot and the Salpêtrière hospital: two related milestones in the study of movement disorders]. Bulletin of the National Parkinson's disease and movement disorder society. 2013; 2: 31–39 (In Russ).

28. Dyukova G.M., Golubev V.L. [Psychogenic movement disorders: the historical aspects]. Bulletin of the National Parkinson's disease and movement disorder society 2012; 1: 21–27 (In Russ).

29. Jay V. The legacy of Jean-Martin Charcot. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 10–11. DOI:10.1043/0003-9985(2000)124<0010:TLO-JMC>2.0.CO;2 PMID:10629122

30. Tan S.Y., Shigaki D. Jean-Martin Charcot (1825–1893): pathologist who shaped modern neurology. Singapore Med. J. 2007; 48: 383–384. PMID:17453093.