

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 11 №2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Ишемический инсульт и нарушение дыхания во сне
- Отсутствие Н-рефлекса при ОВДП у детей
- Механизмы целенаправленной деятельности при эпилепсии
- Мезенхимальные стволовые клетки при рассеянном склерозе

Экспериментальная неврология

- Возможности клеточной терапии на моделях нейродегенеративных заболеваний
- Морфометрия шипиковых нейронов скорлупы при старении

Технологии

- фМРТп в изучении первичной фокальной дистонии
- Методы оценки количества двигательных единиц

Клинический разбор

- Агенезия мозолистого тела
- Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени

Научный обзор

- Нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе

На острие науки

- Препараты моноклональных антител в лечении рассеянного склероза

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашиян М.М. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авакян Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Александров А.В. — проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Завалишин И.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *иностран. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадьков А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукьянов С.А. — проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижегород, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАН «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Хантингтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Пригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАН «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспеков Л.Г. — д.б.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology

Annaly Klinicheskoy I Eksperimental'noy Nevrologii

Том 11 № 2 2017

www.annaly-nevrologii.com

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.com, 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.com. 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. 1 из статьи Миловановой О.А. и др. (с. 65)

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Ilarioshkin S.N. – Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – Ph.D., Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avakyan G.N. – Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Feigin V.L. – Prof., D.Sci (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D.Sci (Biol.), Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia)

Pronin I.N. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George-Huntington-Institute, Technology-Park Muenster (Muenster, Germany)

Růžička E. – Prof., MD DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D.Sci (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D.Sci (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skebitskiy V.G. – Prof., D.Sci (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zavalishin I.A. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D.Sci (Med.), For. Memb. of RAS, Los Angeles Country USC Medical Center (Los-Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D.Sci (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. – Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. – Prof., D.Sci (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan', Russia)

Khaspekov L.G. – Prof., D.Sci (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Likhterman L.B. – Prof., D.Sci (Med.), Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. – Prof., D.Sci (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Mashin V.V. – Prof., D.Sci (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D.Sci (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Odinak M.M. – Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D.Sci (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. – Prof., D.Sci (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. – Prof., D.Sci (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D.Sci (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Suponeva N.A. – D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D.Sci (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii

Том 11 № 2 2017
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: FEDERAL STATE FUNDED RESEARCH INSTITUTION "SCIENTIFIC CENTER OF NEUROLOGY" (FSFRI SCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveroignopress.ru

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Enforcement of Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com. Post-graduate students are not charged publication fees.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 1 from the article Milovanova O.A. et al. (p. 65)

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне 5
Г.М. Лутухин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Отсутствие Н-рефлекса как дополнительный нейрофизиологический признак развития 15
острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей
В.Б. Войтенков, А.В. Клишкин, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев, А.И. Аксенова
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Особенности физиологических механизмов целенаправленной деятельности у больных эпилепсией в связи 22
с клиническими характеристиками заболевания
Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, Н.А. Куликова
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Россия

Применение мезенхимальных стволовых клеток при атрофии зрительных нервов у больных рассеянным 29
склерозом: пилотное исследование
Г.Н. Бисага, А.В. Коваленко, Г.Е. Исаева, И.Ю. Коваленко, А.В. Новицкий, И.В. Литвиненко
ФГБ ВО УВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;
ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

Экспериментальная неврология

Оценка эффектов клеточной терапии на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс 36
с хинолин-индуцированной моделью болезни Гентингтона
А.В. Ставровская, Е.В. Новосадова, Н.Г. Ящичкова, А.С. Ольшанский, А.С. Гущина, Е.В. Коновалова, И.А. Гривенников, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия

Изменения соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы человека 42
при физиологическом старении
М.В. Иванов, К.А. Кутукова, Л.А. Бережная
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Технологии

Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении 48
патофизиологии первичной фокальной дистонии
О.В. Семенова, С.Л. Тимербаева, Р.Н. Коновалов
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Электрофизиологические методы оценки количества двигательных единиц 55
А.Ф. Муртазина, А.И. Белякова-Бодина, А.Г. Брутян
ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Клинический разбор

Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами 66
О.А. Милованова, Т.Ю. Тараканова, Ю.Б. Проничева, Л.П. Катасонова, С.Х. Биче-Оол, Т.Э. Воробьева
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Правительства Москвы, Москва, Россия

Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени 72
Н.В. Вялова, Д.С. Долока, Т.Н. Проскокова, А.М. Хелимский
ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Научный обзор

Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе 76
И.С. Бакулин, [А.В. Червяков], Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.Н. Захарова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия

На острие науки

Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза 88
(по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию
рассеянного склероза –ECTRIMS)
М.В. Вотничева, А.М. Петров, И.Д. Столяров
ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Optimization of early rehabilitation of patients with ischemic stroke and sleep-disordered breathing 5
Gleb M. Lutokhin, Ludmila A. Geraskina, Andrey V. Fonyakin, Marina Yu. Maksimova
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The lack of H-reflex as an additional neurophysiological sign of development of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children 15
Vladislav B. Voitenkov, Andrey V. Klimkin, Natal'ya V. Skripchenko, Stepan G. Grigor'ev, Anastasiya I. Aksenova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, ul. Prof. Popova 9, St. Petersburg, Russia

The features of physiological mechanisms of goal-directed activity in epilepsy patients in association with clinical characteristics of the disease 22
Roman A. Zorin, Vladimir A. Zhadnov, Mikhail M. Lapkin, Natal'ya A. Kulikova
Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

The use of mesenchymal stem cells in optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis: A pilot study 29
Gennadiy N. Bisaga, Anzhelika V. Kovalenko, Galina E. Isaeva, Igor' Yu. Kovalenko, Andrey V. Novitsky, Igor' V. Litvinenko
S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Clinical Hospital no. 122, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Experimental neurology

Assessment of the effects of cellular therapy on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex in rats with quinoline-induced model of Huntington's disease 36
Alla V. Stavrovskaya, Ekaterina V. Novosadova, Nina G. Yamshchikova, Artem S. Of'shansky, A.S. Gushchina, Evgeniya V. Konovalova, Igor' A. Grivennikov, Sergey N. Illarionov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia

Alterations in the somatodendritic structure of spiny neurons in human putamen during physiological aging 42
M.V. Ivanov, K.A. Kutukova, L.A. Berezhnaya
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Technologies

The potential of resting-state functional magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of primary focal dystonia 48
Olga V. Semenova, Sofiya L. Timerbaeva, Rodion N. Kononov
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Electrophysiological methods for estimation of the number of motor units 55
Aysylu F. Murtazina, Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Amayak G. Brutyan
Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Clinical analysis

Agensis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes 66
Ol'ga A. Milovanova, Tat'yana Yu. Tarakanova, Yuliya B. Pronicheva, Lyubov' P. Katasonova, Salbakay Kh. Biche-Ool, Tat'yana E. Vorozhbieva
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia

Hepatolenticular degeneration with hidden pathology of liver: Case report 72
Nadezhda V. Vyalova, Denis S. Doloka, Tatyana N. Proskokova, Aleksandr M. Khelimskiy
Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

Reviews

Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis 76
Ilya S. Bakulin, Aleksandr V. Cheryakov, Elena I. Kremneva, Rodion N. Kononov, Mariya N. Zakharova
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

On the cutting edge of science

Monoclonal antibodies: present and future in the treatment of multiple sclerosis (Based on the Proceedings of the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis –ECTRIMS) 88
Marina V. Votintseva, Andrey M. Petrov, Igor' D. Stolyarov
N.P. Bekhtereva Human Brain Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне

Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Нарушения дыхания во сне (НДС) регистрируются у 70% больных с инсультом и ухудшают функциональное восстановление, увеличивают сроки госпитализации, риск повторного инсульта и смертности.

Цель. Изучить динамику НДС во взаимосвязи с неврологическими нарушениями у больных ишемическим инсультом и разработать подходы к оптимизации ранней реабилитации.

Материалы и методы. Обследовано 78 больных с острым ишемическим инсультом. НДС верифицировали с помощью кардиореспираторного мониторинга, неврологический дефицит оценивали с использованием шкал NIHSS и mRS. Исследования выполняли при поступлении (2–5 сут инсульта) и повторно через 3 нед. Изучали влияние коррекции НДС на эффективность неврологического восстановления, для чего применяли позиционное лечение (приподнятое на 30° положение) в сочетании с оксигенотерапией (инсуффляция O₂ с поддержанием уровня сатурации не менее 95% под контролем дигитального датчика).

Результаты. При поступлении НДС выявлены у 88% пациентов, с преобладанием умеренных и тяжелых нарушений (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 час⁻¹), чаще по типу обструктивного апноэ. У пациентов с ИАГ < 15 час⁻¹ наблюдалась положительная динамика неврологических нарушений ($p < 0,04$) на фоне стабильных показателей НДС. У больных с ИАГ ≥ 15 час⁻¹ также отмечено неврологическое улучшение ($p < 0,05$), которое ассоциировалось с уменьшением тяжести НДС. Выявлена прямая корреляция между выраженностью неврологических нарушений и ИАГ через 3 нед: $R_{\text{NIHSS/IAГ}} = 0,45$ ($p = 0,003$), $R_{\text{mRS/IAГ}} = 0,44$ ($p = 0,004$). Больные с ИАГ ≥ 15 час⁻¹ были распределены в 2 группы: группа А (без корректирующих вмешательств) и группа Б (применение позиционной и оксигенотерапии во время ночного сна, в течение 7 сут). Выявлено положительное влияние курса коррекционной терапии на восстановление неврологических функций на фоне уменьшения ИАГ.

Заключение. При ишемическом инсульте НДС являются частым и стойким нарушением. Раннее выявление и коррекцию НДС следует рассматривать как важнейшее звено постинсультной реабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нарушения дыхания во сне, постинсультная реабилитация.

Для цитирования: Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(2): 5–14.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.1

Optimization of early rehabilitation of patients with ischemic stroke and sleep-disordered breathing

Gleb M. Lutokhin, Ludmila A. Geraskina, Andrey V. Fonyakin, Marina Yu. Maksimova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Sleep-disordered breathing (SDB) is detected in 70% of stroke patients and impedes functional rehabilitation; it also increases the length of hospital stay and the risk of stroke recurrence and fatal outcome.

Objective. To study the dynamics of SDB in its correlation with neurological disorders in stroke patients and to develop the approaches to optimization of early rehabilitation.

Materials and methods. A total of 78 patients with acute ischemic stroke were examined. SDB was verified by cardiorespiratory monitoring; the neurological deficit was assessed using the NIHSS and mRS scales. Examination was carried out upon admission (days 2–5 post stroke) and again after 3 weeks. The effect of SDB correction on effectiveness of neurological recovery was studied using positional therapy (position elevated by 30°) in combination with oxygen therapy (insufflation of O₂ with the saturation level maintained no less than 95% under control of a digital sensor).

Results. Upon admission, SDB was revealed in 88% of patients; moderate and severe disorders being predominant (the apnea/hypopnea index (AHI) ≥ 15 h⁻¹), most frequently presenting as obstructive apnea. In patients with AHI < 15 h⁻¹, the positive dynamics of neurological disorders ($p < 0,04$) were observed along with stable SDB parameters. Neurological improvement ($p < 0,05$) was observed in patients with AHI ≥ 15 h⁻¹, which was associated with decreased severity of SDB. A direct correlation between the severity of neurological disorders and AHI after 3 weeks was revealed: $R_{\text{NIHSS/AHI}} = 0,45$ ($p = 0,003$), $R_{\text{mRS/AHI}} = 0,44$ ($p = 0,004$). Patients with AHI ≥ 15 h⁻¹ were distributed into 2 groups: group A (without corrective interventions) and group B (the use of positional and oxygen therapy during the night sleep during 7 days). A positive effect of the course of corrective therapy on restoration of neurological functions, along with a decrease in AHI, was revealed.

Conclusions. SDB is a frequent and persistent disorder in patients with ischemic stroke. Early detection and correction of SDB should be regarded as an important component of post-stroke rehabilitation.

Keywords: *ischemic stroke, sleep-disordered breathing, post-stroke rehabilitation.*

For citation: Lutokhin G.M., Geraskina L.A., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. [Optimization of early rehabilitation of patients with ischemic stroke and sleep-disordered breathing]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 5–14.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.1

Введение

Инсульт является второй по частоте причиной смерти и лидирующей причиной инвалидизации пациентов в мире. Однако создание адекватной системы помощи больным с инсультом может позволить не только снизить летальность в течение первого месяца заболевания, но и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес после его начала не менее чем у 70% выживших больных [1]. Важнейшая цель ранней реабилитации, осуществляющейся в остром периоде инсульта (первые 3–4 нед от момента его развития) – создать базу, позволяющую на следующих стадиях лечения достичь максимально возможного результата. Если на ранних этапах не будет проведено адекватное лечение, то задача постстационарных реабилитационных служб значительно усложнится, а в ряде случаев может быть невыполнима [2].

Эффективность реабилитации зависит от множества факторов, таких как возраст, тяжесть инсульта, величина и локализация ишемического очага, уровень артериального давления (АД), наличие анемии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, фибрилляции предсердий (ФП), сердечной и почечной недостаточности, сахарного диабета (СД), дислипидемии, а также выраженных когнитивных нарушений и деменции [3, 4].

В последнее время у больных с инсультом стали уделять особое внимание нарушению дыхания во сне (НДС). Известно, что синдром НДС встречается у 50–70% пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), причем у 25% пациентов НДС верифицировали до инсульта [5, 6]. В структуру синдрома НДС входят: синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), центральное апноэ (ЦА) сна, центральное периодическое дыхание во сне. Показано, что наличие СОАС ухудшает функциональное восстановление в постинсультном периоде от 3 до 12 мес, увеличивает сроки госпитализации и реабилитации [7], увеличивает риск повторного инсульта [8] и смертности [9–12].

Учитывая патогенетическую и прогностическую значимость НДС, особую актуальность имеют разработка и совершенствование методов, направленных на предотвращение и коррекцию дыхательных расстройств, что в свою очередь может повысить эффективность ранней реабилитации и улучшение функционального восстановления больных после инсульта [12–14]. В настоящее время наиболее эффективным и доказанным методом коррекции СОАС является терапия продолженным положительным давлением (CPAP-терапия). В ряде исследований была продемонстрирована эффективность CPAP-терапии в отношении ускоренного улучшения неврологических функций в ранние сроки после инсульта, а также в уменьшении количества сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки с умеренно-тяжелой формой СОАС [11, 12]. К сожалению, приверженность

CPAP-терапии среди пациентов с инсультом была низкой [12, 15, 16]. Другие методы лечения СОАС (например, каппы, отказ от сна в положении лежа на спине) либо малоэффективны, либо недостаточно изучены в группах пациентов с острым инсультом, поэтому они не получили широкого распространения [17]. Однако небольшая экономическая затратность данных подходов очевидна, что инициирует дальнейшие исследования в этом направлении.

Цель – изучить динамику НДС во взаимосвязи с неврологическими нарушениями у больных ишемическим инсультом и разработать подходы к оптимизации ранней реабилитации.

Материалы и методы

В исследование включались больные, последовательно поступившие в отделение острых нарушений мозгового кровообращения «Научного центра неврологии». Критерии включения: мужчины и женщины, возраст 18 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, 1–4 сут от начала заболевания; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения: снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго – менее 14 баллов), психомоторное возбуждение, выраженные когнитивные нарушения, нарушение носового дыхания, острая респираторная патология, хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV степени, другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ–III стадии [18], острый коронарный синдром, отказ от участия в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Всего в наблюдение было включено 78 пациентов с ишемическим инсультом, из них 46 (59%) мужчин и 32 (41%) женщины. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 65 (57; 71) лет. Имеющаяся у больных сердечно-сосудистая патология представлена в табл. 1.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), оценку функциональных возможностей больного – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) [19]. Исследование выполняли при поступлении больного и повторно – через 3 нед, на фоне проведения реабилитационных мероприятий. Лечение осуществлялось в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным с ОНМК.

С целью уточнения характера инсульта и локализации инфаркта мозга всем больным при поступлении проводили МРТ головы («Magnetom Symphony», Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Т). По соотношению величины

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика больных

Характеристика	Основная группа (n=78)
Пол, м/ж	46/32
Возраст, лет	65 (57; 71)
ИМТ, кг/м ²	28 (25; 31)
АГ, число больных (%)	73 (94)
АГ 1 ст.	6 (8)
АГ 2 ст.	10 (13)
АГ 3 ст.	57 (73)
Атеросклероз БЦА, число больных (%), в том числе гемодинамически значимый стеноз	75 (96) 24 (31)
ИБС, число больных (%), в том числе постинфарктный кардиосклероз	23 (29) 6 (8)
ФП, число больных (%)	15 (19)
ХСН, число больных (%)	49 (63)
СД, число больных (%)	11 (14)
NIHSS 1, баллы; Me (25%; 75%)	5 (3; 8)
NIHSS 2, баллы; Me (25%; 75%)	2 (1; 4)
mRS 1, баллы; Me (25%; 75%)	2 (0; 4)
mRS 2, баллы; Me (25%; 75%)	0 (0; 2)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, БЦА – брахиоцефальные артерии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, NIHSS 1 и NIHSS 2 – оценка по шкале NIHSS при 1 и 2 исследованиях, mRS 1 и mRS 2 – оценка по модифицированной шкале Ранкина при 1 и 2 исследованиях.

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients

Characteristic	Main group (n=78)
Sex, m/f	46/32
Age, years	65 (57; 71)
BMI, kg/m ²	28 (25; 31)
aH, number of patients (%)	73 (94)
aH 1 st.	6 (8)
aH 2 st.	10 (13)
aH 3 st.	57 (73)
Atherosclerosis of Bca, number of patients (%), including hemodynamically significant stenosis	75 (96) 24 (31)
CAD, number of patients (%), including postinfarction cardiosclerosis	23 (29) 6 (8)
Af, number of patients (%)	15 (19)
CHF, number of patients (%)	49 (63)
Dm, number of patients (%)	11 (14)
NIHSS 1, points; Me (25%; 75%)	5 (3; 8)
NIHSS 2, points; Me (25%; 75%)	2 (1; 4)
mRS 1, points; Me (25%; 75%)	2 (0; 4)
mRS 2, points; Me (25%; 75%)	0 (0; 2)

Note: BMI – body mass index, aH – arterial hypertension, Bca – brachiocephalic arteries, CAD – coronary artery disease, Af – atrial fibrillation, CHF – chronic heart failure, dm – diabetes mellitus, NIHSS 1 и NIHSS 2 – score on the NIHSS for 1 and 2 study, mRS 1 и mRS 2 – score on the modified Rankin Scale for 1 and 2 study.

ишемического очага с зоной кровоснабжения заинтересованной артерии классифицировали инфаркт мозга как малый, средний, большой и обширный [20].

Также всем больным выполнены дуплексное сканирование БЦА, ЭКГ, эхокардиография, исследование гематологических показателей в соответствии со стандартом лечения больных инсультом. На основании сопоставления анамнестических данных о дебюте заболевания, особенностей клинических проявлений, результатов ультразвукового обследования и нейровизуализации определяли патогенетический подтип ишемического инсульта (см. табл. 1).

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторингования с помощью портативной системы КТ-04-3Р(М) («Инкарт», СПб). Исследование выполняли на 2–5 сут от дебюта заболевания и повторно – через 3 нед. Регистрация НДС выполнялась с 23.00 до 7.00 час. Анализ дыхательных нарушений осуществлялся в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой каждого фрагмента. Регистрировали: общее число эпизодов НДС; эпизоды обструктивного апноэ (ОА) – снижение потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более с респираторными усилиями во время всего эпизода; эпизоды ЦА – снижение потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более без респираторных усилий во время всего эпизода; эпизоды гипопноэ – снижение потоковой скорости вдоха на $\geq 50\%$ в сочетании со снижением SpO₂ на $\geq 3\%$ от исходных значений либо снижение потоковой скорости вдоха на $\geq 30\%$ в сочетании со снижением SpO₂ на $\geq 4\%$ от исходных значений; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – количество апноэ/гипопноэ в час; индекс гипоксемии (ИГ) – количество эпизодов десатурации (снижение SpO₂ на $\geq 3\%$ от исходных значений) в час. Также оценивали показатели сатурации – средний, минимальный и среднемаксимальный уровень сатурации, максимальную длительность эпизода десатурации (при котором артериальная сатурация была менее 90%), суммарную длительность эпизодов десатурации и средний минимальный уровень O₂ в эпизодах десатурации [21].

По соотношению количества эпизодов ОА и ЦА судили о преимущественном характере дыхательных расстройств у конкретного пациента. Так, если более половины зарегистрированных НДС были представлены ЦА, диагностировали преимущественно центральное апноэ. Напротив, при доминировании ОА (более 50% всех НДС) апноэ определяли как преимущественно обструктивное. Степень тяжести НДС оценивали по величине ИАГ: 5–14 событий/час – легкие, 15–29 – умеренно тяжелые, 30 и более – тяжелые нарушения. Показатель ИАГ менее 5 событий/час свидетельствует об отсутствии значимых НДС.

С целью нивелирования негативного влияния эпизодов гипоксии, обусловленных НДС, у пациентов с ИАГ ≥ 15 событий/час в течение 7 дней острейшей фазы инсульта во время ночного сна с 23.00 до 7.00 час использовали возвышенное положение пациента (подъем головного конца кровати на 30°) в сочетании с инсуффляцией кислорода со скоростью 2–4 л/мин (через носовую канюлю) с поддержанием уровня тканевой сатурации O₂ не менее 95%, под контролем дигитального датчика.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Используются методы непараметрического анализа. Результаты

представлены в виде медианы, межквартильного интервала [Me (25%; 75%)]. Для анализа данных в связанных группах применяли критерий Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимым результат считался при $p < 0,05$. Для выявления связи между двумя признаками выполняли анализ с помощью ранговых корреляций Спирмена.

Результаты

Ишемический инсульт с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 35 (45%) больных, в правом – 31 (40%) и в вертебрально-базиллярной системе – 12 (15%) больных. У 68 (87%) больных это был первый инсульт, у 10 (13%) – повторный. При МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 23 (29%), средний – у 13 (17%), малый инфаркт – у 42 (54%) больных. Кардиоэмболический инсульт диагностирован у 26 (33%) пациентов, лакунарный – у 25 (33%), атеротромботический – у 19 (24%), инсульт неуточненного генеза – у 8 (10%) больных. Гемодинамически значимый атеросклероз БЦА (стенотоз более 60% по диаметру артерии) выявлен при дуплексном сканировании у 24 (31%) больных, гемодинамически незначимый – у 51 (65%) пациента. У остальных больных не выявлено признаков атеросклероза БЦА.

Таблица 2. Динамика показателей нарушения дыхания во сне

Параметр Me (25%; 75%)	1-е исследование	2 исследование	P ₁₋₂
НДС, количество эпизодов	119 (75;195)	95 (47; 189)	0,055
НДС с гипоксией, количество эпизодов	22 (2; 69)	14 (2; 44)	0,195
НДС со снижением ЧСС, количество эпизодов	19 (11; 36)	19 (7; 37)	0,554
Апноэ, количество эпизодов	89 (49; 159)	64 (28; 130)	0,017
Апноэ с гипоксией, количество эпизодов	19 (3; 46)	10 (1; 29)	0,167
Апноэ со снижением ЧСС, количество эпизодов	23 (11; 41)	20 (7; 40)	0,608
ЦА, количество эпизодов	12 (3; 45)	9 (1; 27)	0,01
ЦА с гипоксией, количество эпизодов	2 (0; 9)	1 (0; 5)	0,018
ЦА со снижением ЧСС, количество эпизодов	19 (2; 42)	14 (0; 50)	0,836
ОА, количество эпизодов	69 (38; 96)	44 (21; 84)	0,43
ОА с гипоксией, количество эпизодов	8 (1; 29)	6 (1; 19)	0,52
ОА со снижением ЧСС, количество эпизодов	23 (9; 40)	20 (4; 38)	0,757
Гипопноэ, количество эпизодов	27 (9; 44)	27 (15; 43)	0,99
Гипопноэ со снижением ЧСС, количество эпизодов	11 (0; 29)	8 (0; 25)	0,496
ИАГ, час ⁻¹	17 (9; 25)	12 (6; 24)	0,012
Тяжесть НДС, число больных (%)			
ИАГ <5, час ⁻¹	9 (12)	10 (15)	0,026
ИАГ 5–14, час ⁻¹	23 (29)	27 (40)	
ИАГ 15–29, час ⁻¹	30 (38)	21 (30)	
ИАГ >29, час ⁻¹	16 (21)	10 (15)	
Сатурация средняя, %	92,1 (90,7; 93,2)	92,5 (91,6; 93,3)	0,013
Сатурация минимальная, %	86,7 (84,7; 88,4)	87 (83,5; 89)	0,184
Сатурация среднемаксимальная, %	93,8 (92,5; 94,8)	94,2 (93,2; 94,9)	0,02
Максимальная длительность эпизода десатурации, с	77 (37; 189)	69 (38; 141)	0,065
Суммарная длительность эпизодов десатурации, с	914 (277; 3106)	857 (130; 2116)	0,108
Средний минимальный уровень O ₂ в эпизодах десатурации, %	89,3 (88,1; 90,4)	89,7 (88,7; 90,4)	0,005
Индекс гипоксии, час ⁻¹	5 (1; 16)	3 (0;9)	0,043

Примечание: НДС – нарушение дыхания во сне, ЦА – центральное апноэ, ОА – обструктивное апноэ, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ.

Исходно тяжесть неврологического дефицита при оценке по шкале NIHSS варьировала от 1 до 18 баллов, в среднем была равна 5 (3; 8) баллам. Оценка повседневной активности больного (mRS) составила от 0 до 5, в среднем – 2 (1; 4). Через 3 недели на фоне реабилитационных мероприятий отмечено уменьшение выраженности неврологических расстройств. При повторной оценке средний балл по NIHSS составил 2 (1; 4), функционального состояния по mRS – 0 (0; 2).

При кардиореспираторном мониторинге у большинства обследованных пациентов выявлены различные НДС. Показатель ИАГ варьировал в диапазоне 0–70 час⁻¹, медиана ИАГ составила 17 (9; 25) час⁻¹. ИАГ более 4 час⁻¹ зарегистрирован у 69 из 78 (88%) больных. При этом доминировали умеренные (ИАГ 15–29 час⁻¹) и тяжелые (ИАГ более 29 час⁻¹) расстройства (см. табл. 1). Преимущественно ЦА верифицировано у 9 (13%) из 69 больных, у остальных 60 (87%) – преимущественно ОА.

Через 3 недели отмечены изменения некоторых параметров, характеризующих НДС (табл. 2). Так, зарегистрировано снижение ИАГ ($p=0,012$), что сочеталось с уменьшением числа больных с умеренными и тяжелыми НДС (ИАГ >14 час⁻¹) и увеличением числа больных с легкими НДС, имеющими ИАГ 5–14 час⁻¹ ($p=0,026$). Как видно из

Table 2. Dynamics of indicators of respiratory disturbance in sleep

Parameter Me (25%; 75%)	1st study	2nd study	P ₁₋₂
SDB, number of episodes	119 (75;195)	95 (47; 189)	0,055
SDB c with hypoxia, number of episodes	22 (2; 69)	14 (2; 44)	0,195
SDB with a decrease in heart rate, number of episodes	19 (11; 36)	19 (7; 37)	0,554
Apnea, number of episodes	89 (49; 159)	64 (28; 130)	0,017
Apnea with hypoxia, number of episodes	19 (3; 46)	10 (1; 29)	0,167
Apnea with a decrease in heart rate, number of episodes	23 (11; 41)	20 (7; 40)	0,608
CA, number of episodes	12 (3; 45)	9 (1; 27)	0,01
CA with hypoxia, number of episodes	2 (0; 9)	1 (0; 5)	0,018
CA with a decrease in heart rate, number of episodes	19 (2; 42)	14 (0; 50)	0,836
OA, number of episodes	69 (38; 96)	44 (21; 84)	0,43
OA with hypoxia, number of episodes	8 (1; 29)	6 (1; 19)	0,52
OA with a decrease in heart rate, number of episodes	23 (9; 40)	20 (4; 38)	0,757
Hypapnea, number of episodes	27 (9; 44)	27 (15; 43)	0,99
Hypapnea with a decrease in heart rate, number of episodes	11 (0; 29)	8 (0; 25)	0,496
AHI, hour ⁻¹	17 (9; 25)	12 (6; 24)	0,012
Severity of SDB, number of patients (%)			
AHI <5, hour ⁻¹	9 (12)	10 (15)	0,026
AHI 5–14, hour ⁻¹	23 (29)	27 (40)	
AHI 15–29, hour ⁻¹	30 (38)	21 (30)	
AHI >29, hour ⁻¹	16 (21)	10 (15)	
Saturation mean, %	92,1 (90,7; 93,2)	92,5 (91,6; 93,3)	0,013
Saturation minimal, %	86,7 (84,7; 88,4)	87 (83,5; 89)	0,184
Saturation mean maximum, %	93,8 (92,5; 94,8)	94,2 (93,2; 94,9)	0,02
Maximum duration of the desaturation episode, s	77 (37; 189)	69 (38; 141)	0,065
Total duration of episodes of desaturation, s	914 (277; 3106)	857 (130; 2116)	0,108
Mean minimum level of o2 in episodes of desaturation, %	89,3 (88,1; 90,4)	89,7 (88,7; 90,4)	0,005
Hypoxia index, hour ⁻¹	5 (1; 16)	3 (0;9)	0,043

Note: SDB – sleep-disordered breathing, ca – central apnea, oa – obstructive apnea, AHI – apnea-hypapnea index.

табл. 2, данная динамика обусловлена в основном снижением НДС центрального генеза, тогда как выраженность НДС, связанных с обструкцией дыхательных путей, сохранялась на прежнем уровне.

В зависимости от тяжести НДС больные были распределены в 2 группы. Пациенты с ИАГ 0–14 час⁻¹ составили 1-ю группу (n=32), больные с ИАГ более 14 час⁻¹ – 2-ю группу (n=46). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и величине инфаркта мозга, выраженности атеросклероза БЦА, характеру кардиальной патологии, а также тяжести неврологических нарушений (табл. 3).

Через 3 нед в обеих группах отмечено уменьшение тяжести неврологических расстройств и улучшение повседневного функционирования. В результате в 1-й группе оценки по NIHSS и mRS стали статистически значимо меньше (p=0,04; p=0,02), чем во 2-й группе. Вместе с тем в 1-й группе выраженность НДС существенно не изменилась, соответствуя легкой степени, и функциональные сдвиги наблюдались на фоне стабильных показателей ИАГ и ИГ (см. табл. 3). Во 2-й группе также отмечено неврологическое улучшение (p<0,05), которое ассоциировалось с уменьшением тяжести НДС и снижением показателей ИАГ (p=0,004) и ИГ (p=0,02). При этом во 2-й группе выявлена

Таблица 3. Динамика ИАГ, ИГ и выраженности неврологических расстройств в зависимости от тяжести НДС

Показатель Me (25%; 75%)	1 группа (n=32)		2 группа (n=46)	
	1-е исследование	2-е исследование	1-е исследование	2-е исследование
NIHSS, баллы	4 (2; 8)	2 (1; 4)*	5,5 (3; 8)	2,5 (1; 5)*#
mRS, баллы	1 (0; 4)	0 (0; 1)*	3 (1; 4)	1 (0; 3)*#
ИАГ, час ⁻¹	9 (4; 10)	7 (3; 9)	25 (18; 40)	19 (12; 29)*
ИГ, час ⁻¹	2 (0; 6)	0 (0; 6)	10 (2;21)	5 (2; 11)*

Примечание: * – p<0,05 – по сравнению с исходным значением в группе; # – p<0,05 – при сравнении показателей между группами; NIHSS – оценка по шкале NIHSS; mRS – оценка по модифицированной шкале Ранкина; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ; ИГ – индекс гипоксии.

Table 3. Dynamics of AHI, HI, and the severity of neurological disorders, depending on the severity of the SDB

Parameter Me (25%; 75%)	1st group (n=32)		2nd group (n=46)	
	1st study	2nd study	1st study	2nd study
NIHSS, points	4 (2; 8)	2 (1; 4)*	5,5 (3; 8)	2,5 (1; 5)*#
mRS, points	1 (0; 4)	0 (0; 1)*	3 (1; 4)	1 (0; 3)*#
AHI, hour ⁻¹	9 (4; 10)	7 (3; 9)	25 (18; 40)	19 (12; 29)*
HI, hour ⁻¹	2 (0; 6)	0 (0; 6)	10 (2; 21)	5 (2; 11)*

Note: * – p<0,05 – compared to the original parameter in the group; # – p<0,05 – when comparing parameters between groups; NIHSS – score on the NIHSS; mRS – score on the modified Rankin Scale; AHI – apnea-hypapnea index; HI – hypoxia index.

Таблица 4. Динамика ИАГ, ИГ и выраженности неврологических расстройств у больных с тяжелыми НДС в зависимости от наличия коррективных вмешательств

Показатель Me (25%; 75%)	Группа А (n=30)		Группа Б (n=16)	
	1-е исследование	2-е исследование	1-е исследование	2-е исследование
NIHSS, баллы	4 (2; 8)	2 (1; 4)*	6,5 (1,5; 10,5)	3 (2; 5,5)*
mRS, баллы	1,5 (0; 4)	0 (0; 3)*	3,5 (2,5; 4,5)#	1 (1; 3)*
ИАГ, час ⁻¹	23 (18; 29)	19 (11; 24)	33 (19; 50)##	22 (16; 38)*
ИГ, час ⁻¹	7 (2; 25)	4 (2; 8)	11 (5; 20)	6 (2; 18)

Примечание: * – p<0,05 – по сравнению с исходным значением в группе; # – p=0,051, ## – p=0,062 – при сравнении показателей между группами; NIHSS – оценка по шкале NIHSS; mRS – оценка по модифицированной шкале Ранкина; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ; ИГ – индекс гипоксии.

Table 4. Dynamics of AHI, HI, and severity of neurological disorders in patients with severe SDB, depending on the presence of corrective interventions

Parameter Me (25%; 75%)	Group A (n=30)		Group B (n=16)	
	1st study	2nd study	1st study	2nd study
NIHSS, points	4 (2; 8)	2 (1; 4)*	6,5 (1,5; 10,5)	3 (2; 5,5)*
mRS, points	1,5 (0; 4)	0 (0; 3)*	3,5 (2,5; 4,5)#	1 (1; 3)*
AHI, hour ⁻¹	23 (18; 29)	19 (11; 24)	33 (19; 50)##	22 (16; 38)*
HI, hour ⁻¹	7 (2; 25)	4 (2; 8)	11 (5; 20)	6 (2; 18)

Note: * – p<0,05 – compared to the original parameter in the group; # – p=0,051, ## – p=0,062 – when comparing parameters between groups; NIHSS – score on the NIHSS; mRS – score on the modified Rankin Scale; AHI – apnea-hypapnea index; HI – hypoxia index.

прямая корреляция между выраженностью неврологических нарушений и ИАГ через 3 нед от начала заболевания: $R_{\text{NIHSS/ИАГ}}=0,45$ ($p=0,003$), $R_{\text{mRS/ИАГ}}=0,44$ ($p=0,004$).

Мы дополнительно оценили влияние коррекции гипоксии, обусловленной НДС, на динамику функционального восстановления с помощью инсуффляции кислорода со скоростью 2–4 л/мин в сочетании с возвышенным положением пациента (подъем головного конца кровати на 30°) во время ночного сна. Для этого пациенты 2-й группы – с умеренными и тяжелыми НДС – были разделены в свою очередь на две группы: группа А – без коррекции (n=30), группа Б – с коррекцией (n=16). Группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, однако больные группы Б исходно имели тенденцию к большей тяжести нарушений (табл. 4) по mRS ($p=0,051$) и ИАГ ($p=0,062$).

Через 3 нед отмечена позитивная динамика выраженности неврологических расстройств и повседневного функционирования, причем группы А и Б уравнились по оценке NIHSS и mRS (см. табл. 4). Оценка по NIHSS в группе А снизилась на 2 (1; 4) балла vs 4,5 (2; 5,5) баллов в группе Б ($p=0,03$). Оценка mRS уменьшилась в группе А на 1 (0; 1) пункт vs 2 (0,5; 2) пункта в группе Б ($p=0,018$). Эти изменения наблюдались на фоне статистически значимо-

го уменьшения ИАГ в группе Б ($p=0,02$), тогда как в группе А изменения ИАГ были менее отчетливыми ($p=0,063$). Таким образом, полученные данные позволяют предположить дополнительное положительное влияние позиционирования больного с приподнятым головным концом и инсуффляции кислорода в ночные часы на восстановление неврологических функций у больных ишемическим инсультом.

Обсуждение

Синдром НДС – распространенная патология, которая встречается у 20% взрослого женского и 49% взрослого мужского населения Европы и Америки [22–24]. Данные литературы свидетельствуют о продолжающемся росте выявления дыхательных расстройств во сне на протяжении последних лет [24]. Прежде всего, это относится к СОАС, что, как полагают, во многом связано с ростом ожирения и старением популяции в целом [25]. Многие факторы риска СОАС ассоциируются с развитием сердечно-сосудистой патологии [26]. Кроме прочего, доказана высокая коморбидность СОАС с такими кардиоваскулярными заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, включая ФП, а также с различными формами нарушений углеводного обмена и метаболическим синдромом [27].

Современный подход определяет инсульт как клинический синдром, являющийся в подавляющем большинстве церебральным осложнением болезней сердца, сосудов, крови. Поэтому неудивительно, что встречаемость НДС у пациентов в остром периоде инсульта превышает популяционные показатели. Так, в нашем исследовании значимые НДС выявлены у 88% пациентов, что соизмеримо с результатами, полученными другими авторами [12]. Среди факторов, ассоциирующихся с наличием НДС, ведущую роль у обследованных больных играли возраст, наличие и тяжесть АГ, индекс массы тела (ИМТ), курение и СД, что согласуется с данными литературы. Более тяжелые дыхательные нарушения также были сопряжены с наличием ФП [28]. Другими словами, при остром ишемическом инсульте факторы риска и коморбидные состояния синдрома НДС идентичны традиционно рассматриваемым в общей популяции.

В нашем исследовании при кардиореспираторном мониторинге у всех пациентов с НДС регистрировались нарушения дыхания как обструктивного, так и центрального типа. По совокупности количественных характеристик дыхательные расстройства у большинства (87%) больных наблюдаемой когорты были классифицированы как преимущественно ОА, однако у 13% пациентов было выявлено преимущественно ЦА, распространенность которого в популяции в 2 раза меньше (менее 5%) [29]. Как известно, патогенез нарушений дыхания по типу ЦА включает наряду с соматической патологией, заболеваниями сердца собственно наличие поражения структур центральной нервной системы, образующих так называемый «дыхательный центр» [30]. Основное значение в регуляции дыхания отводится каудальным отделам ствола мозга – между средними отделами моста и границей продолговатого и спинного мозга. По данным литературы, ЦА развивается чаще при поражении ствола и островковой доли головного мозга, и именно с этим связана более высокая распространенность ЦА у пациентов с инсультом [30].

Согласованная позиция исследователей состоит в том, что НДС чаще предшествуют инсульту, однако инсульт может сопровождаться усилением их тяжести или в некоторых случаях вызывать НДС *de novo* [31–33]. Эта гипотеза поддерживается результатами нескольких исследований, продемонстрировавшими уменьшение НДС после острой стадии инсульта [32–34]. В нашем исследовании также наблюдалось снижение частоты эпизодов апноэ, ИАГ и ИГ через 3 нед от развития инсульта, при этом увеличилась доля больных с ИАГ менее 15 час⁻¹ с 41 до 55% (p=0,045). Динамика церебральных изменений, в первую очередь уменьшение отека мозга, нормализация сердечно-легочных функций, укорочение времени сна в вынужденном пассивном положении лежа на спине, купирование соматических осложнений инсульта, таких как аспирационная пневмония, нарушения ритма сердца, считаются основными предпосылками уменьшения НДС [33]. Однако подчеркнем, что, по нашим данным, позитивные сдвиги отмечены в отношении преимущественно ЦА, как и в исследовании О. Рагга и соавт. [32]. В то же время НДС вследствие обструкции дыхательных путей характеризуются стабильностью проявлений в течение острого периода инсульта.

В литературе обсуждаются различные возможные механизмы влияния СОАС на течение инсульта, которые реализуются через нестабильность гемодинамики в виде зна-

чительных колебаний цифр АД во время эпизода апноэ (подъем систолического АД на 30–100 мм рт. ст.) и нарушения ритма сердца, а также через усугубление дисфункции эндотелия и снижение чувствительности барорецепторов. Все это ассоциируется с ухудшением мозгового кровотока [35, 36]. Повторные эпизоды гипоксемии, активация перекисного окисления липидов, повышение уровня провоспалительных медиаторов могут оказывать дополнительное неблагоприятное воздействие на зону пенумбры и, как следствие, усугублять неврологический дефицит [36]. Эти изменения ассоциируются с более тяжелым течением инсульта и снижением восстановления неврологических функций. В нашей группе наблюдения также отмечено худшее функциональное восстановление у пациентов с умеренными и тяжелыми НДС.

Для улучшения прогноза раннего восстановления после инсульта было предложено использовать СРАР-терапию, однако приверженность ей крайне недостаточна [12, 16, 37], а ведущими факторами низкой приверженности пациента СРАР-терапии считаются различные степени изменения сознания, когнитивные нарушения, постинсультная тревога и депрессия, выраженные двигательные нарушения [38]. Перспективной альтернативой в этом отношении представляется использование оксигенотерапии. Ранее выполненные исследования с участием пациентов с СОАС, получавших инсуффляцию O₂ в ночные часы, продемонстрировали уменьшение тяжести дыхательных нарушений (снижение ИАГ, ИГ) и улучшение тканевой оксигенации [39]. Причем по влиянию на ночную сатурацию оксигемоглобина оксигенотерапия была сопоставима с СРАР-терапией.

Другим неинвазивным подходом к уменьшению НДС является позиционная терапия, которая наряду со снижением веса менее 25 кг/м² либо на 10% и более, увеличением физической активности, отказом от приема алкоголя и исключением седативных средств в дневное время относится к ведущим поведенческим стратегиям при курации пациентов с СОАС [40]. Обоснование позиционной терапии, т.е. оптимизации положения в постели во время сна, служит факт существования позиционного СОАС, который проявляется именно во время сна в горизонтальном положении на спине и выявляется у 56% больных СОАС [41–42]. Показано, что положение на спине может уменьшить величину просвета верхних дыхательных путей (особенно – поперечный размер), поэтому пациентам с СОАС рекомендуется избегать этого положения во время сна. Наиболее приемлемым считается положение на левом боку, а также приподнятое положение [42]. Важно, что позиционная терапия сопровождается снижением ИАГ и отличается высокой комплаентностью, которая превышает приверженность СРАР-терапии [42].

Эффективность позиционных подходов и оксигенотерапии в отношении раннего восстановления при ишемическом инсульте у больных с СОАС ранее не оценивалась, хотя в последнее время вопросы рационального позиционирования в постели больного с острым инсультом вызывают научный интерес. Так, в Австралии выполнено широкомасштабное исследование (HeadPoST), в котором получен нейтральный результат [43, 44]. Влияния позиционирования пациента на течение заболевания и ранние исходы инсульта, включая функционирование через 90 дней, не выявлено, что связали с включением в исследование от-

носителем легких больных, имевших оценку по NIHSS 4 (2; 9) баллов. Однако субъективно пациенты предпочитали приподнятое положение в первые сутки заболевания. Исследователи высказали предположение, что эффективным вмешательством может быть у более тяжелых больных, с риском обструкции дыхательных путей. Именно такой подход и был применен в нашем исследовании.

Гипотеза состояла в том, что приподнятое на 30° положение больного в постели в комбинации с инсуффляцией кислорода в ночные часы позволит уменьшить индуцированную НДС гипоксемию и тканевую гипоксию и тем самым улучшить неврологическое восстановление. Полученные результаты показали эффективность данного подхода. Вместе с тем следует обратить внимание, что собственно тяжесть НДС существенно не изменилась и показатель ИАГ в группах А и Б был сопоставим, как исходно, так и через 3 нед. Некоторое снижение ИАГ и ИГ наблюдалось в обеих груп-

пах, но в группе Б было более значимым, по-видимому, именно за счет уменьшения гипоксии.

Заключение

При ишемическом инсульте НДС, обусловленные обструкцией верхних дыхательных путей, являются частым и стойким нарушением, выявляющимся у большинства больных. Раннее обнаружение и коррекция НДС является важнейшим звеном постинсультной реабилитации. Полученные данные демонстрируют дополнительное положительное влияние позиционирования больного с приподнятым головным концом и инсуффляции кислорода в ночные часы на восстановление неврологических функций у больных с ишемическим инсультом.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.
2. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирильченко Т.Д. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium medicum* 2005; 8: 692–696.
3. Кистенев Б.А., Фоныкин А.В., Гераскина Л.А., Петрова Е.А. Преходящий синдром слабости синусового узла как проявление церебробардиального синдрома в остром периоде инсульта. *Неврологический журнал* 2003; 2: 16–20.
4. Saposnik G., Kapral M.K., Liu Y. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network; Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* 2011; 123: 739–49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353. PMID: 21300951.
5. Wessendorf T.E., Wang Y.M., Thilmann A.F. et al. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623–629. PMID: 11716165.
6. Hermann D.M., Bassetti C.L. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1313–1322. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bd137c. PMID: 19841384.
7. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V. et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26(3): 293–7. PMID: 12749548.
8. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A. et al. Sleep disorder breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 6: 615–621. PMID: 19218688.
9. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301. PMID: 18268171. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
10. Yan-fang S., Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med* 2009; 10: 717–719. doi: 10.1016/j.sleep.2008.08.006. PMID: 19168390.
11. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluña J.J., Ejarque-Martínez L. et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 36–41. PMID: 19406983. DOI: 10.1164/rccm.200808-1341OC.
12. Parra O., Sánchez-Armengol A., Bonnin M. et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128–1136. doi: 10.1183/09031936.00034410. PMID: 20847081.
13. Bravata D.M., Concato J., Fried T. et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep*. 2011; 34(9): 1271–7. doi: 10.5665/SLEEP.1254. PMID: 21886365.
14. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
15. Hsu C.Y., Vennelle M., Li H.Y. et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(10): 1143–1149. PMID: 168207531. DOI: 10.1136/jnnp.2005.08668.

References

1. Suslina Z.A., Piradov M.A. (Eds.) *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnosis, treatment, prevention] Moscow: MEDPRESS-INFORM, 2008, 288 p. (In Russ.).
2. Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V., Kirilchenko T.D. et al. [Early rehabilitation after a stroke]. *Consilium medicum* 2005; 8: 692–696. (in Russ.).
3. Kistenev B.A., Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Petrova E.A. [Transient sick sinus syndrome as a manifestation of cerebrocardial syndrome in the acute period of stroke]. *Neurologicheskii zhurnal* [Neurological Journal] 2003; 2: 16–20. (in Russ.).
4. Saposnik G., Kapral M.K., Liu Y. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network; Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* 2011; 123: 739–49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353. PMID: 21300951.
5. Wessendorf T.E., Wang Y.M., Thilmann A.F. et al. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18:623–629. PMID: 11716165.
6. Hermann D.M., Bassetti C.L. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1313–1322. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bd137c. PMID: 19841384.
7. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V. et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003 May 1; 26(3): 293–7. PMID: 12749548.
8. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A. et al. Sleep disorder breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 6: 615–621. PMID: 19218688.
9. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168:297–301. PMID: 18268171. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
10. Yan-fang S., Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med* 2009; 10: 717–719. doi: 10.1016/j.sleep.2008.08.006. PMID: 19168390.
11. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluña J.J., Ejarque-Martínez L. et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):36–41. PMID: 19406983. DOI: 10.1164/rccm.200808-1341OC.
12. Parra O., Sánchez-Armengol A., Bonnin M. et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128–1136. doi: 10.1183/09031936.00034410. PMID: 20847081.
13. Bravata D.M., Concato J., Fried T. et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep*. 2011 Sep 1; 34(9): 1271–7. doi: 10.5665/SLEEP.1254. PMID: 21886365.
14. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
15. Hsu C.Y., Vennelle M., Li H.Y. et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(10): 1143–1149. PMID: 168207531. DOI: 10.1136/jnnp.2005.08668.
16. Ryan C.M., Bayley M., Green R. et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive

16. Ryan C.M., Bayley M., Green R. et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42(4): 1062–1067. PMID: 21372306. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597468.
17. Svatikova A., Chervin R.D., Wing J.J. et al. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011; 12: 262–266. PMID: 21306949. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.008.
18. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2010; 1(57): 3–62.
19. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб., 1998. 629 с.
20. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография головного мозга. М.: Медицина, 1986. 251 с.
21. Tsara V., Amfilochiou A., Papagrigorakis M.J. et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep-related Breathing Disorders in Adults and Children. *HIPOKRATIA* 2009, 13, 3: 187–191. PMID:19918312.
22. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39. DOI: 10.1164/rccm.2109080.
23. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMJ*. 2009; 108 (5): 246–249. PMID: 19743755. PMID: PMC2858234.
24. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
25. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
26. Young T., Peppard P. E., Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology* 2005; 99 (4): 1592–1599. DOI: 10.1152/jap-physiol.00587.2005.
27. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015; 7 (5): 920–929. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
28. Лутохин Г.М., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; 12–2: 14–20. DOI: 10.17116/jnevro201611612214-20.
29. Eckert D.J., Jordan A.S., Merchia P., Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest Journal*. 2007; T. 131; 2: 595–607. DOI:10.1378/chest.06.2287.
30. Плам Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы. Пер. с англ. М.: Медицина, 1986. 544 с.
31. Bassetti C., Aldrich M., Chervin R., Quint D. Sleep apnea in acute phase of TIA and stroke. *Neurology* 1996; 47: 1167–1173. PMID: 8909424.
32. Parra O., Arboix A., Bechich S. et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 161: 375–380. PMID: 10673174. DOI: 10.1164/ajrcm.161.2.9903139.
33. Bassetti C.L., Milanova M., Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke* 2006; 37(4): 967–972. PMID: 16543515. DOI: 10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3.
34. Harbison J., Ford G.A., James O.F., Gibson G.J. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *Q J Med*. 2002; 95: 741–747. PMID: 12391386.
35. Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest*. 1992; 13: 437–458. PMID: 1521412.
36. Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33: 1195–205. DOI: 10.1183/09031936.00111208.
37. Sandberg O., Franklin K.A., Bucht G. et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18(4): 630–4. PMID: 11716166.
38. Palombini L., Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006; 13: 198–200. PMID: 16490054. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01169.x.
39. Mehta V., Vasu T.S., Phillips B., Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J of Clin Sleep Med* 2013; 9(3): 271–279. PMID: 23493498. PMID: PMC3578679. DOI: 10.5664/jcsm.2500.
40. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263–276. PMID: 19960649. PMID: PMC2699173.
41. Pevernagie D.A., Stanson A.W., Sheedy P.F. 2nd, et al. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 179–185. PMID: 7599821. DOI: 10.1164/ajrcm.152.1.7599821.
42. Ravesloot M.J.L., van Maanen J.P., Dun L., de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea – a review of the literature. *Sleep Breath* 2013; 17: 39–49. DOI 10.1007/s11325-012-0683-5.
43. Brunser A.M., Muñoz Venturelli P., Lavados P.M. et al. Head position sleep apnea. *Stroke* 2011; 42(4):1062–1067. PMID: 21372306. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597468.
17. Svatikova A., Chervin R.D., Wing J.J. et al. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011; 12: 262–266. PMID: 21306949. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.008.
18. [National recommendations of the VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (third revision)]. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost*. 2010; 1 (57): 3–62. (in Russ.).
19. Warlow Ch.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. Insult. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vedeniya bolnih [Stroke. Practical guidance for managing patients]*. Saint-Petersburg. 1998. – 629 p. (in Russ.).
20. Vereshchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. *Kompyuternaya tomografiya mozga [Computer tomography of the brain]*. Moscow: Meditsina. 1986. – 256 p. (in Russ.).
21. Tsara V., Amfilochiou A., Papagrigorakis M.J. et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep-related Breathing Disorders in Adults and Children. *HIPOKRATIA* 2009, 13, 3: 187–191. PMID:19918312.
22. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39. DOI: 10.1164/rccm.2109080.
23. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMJ*. 2009;108 (5): 246–249. PMID: 19743755. PMID: PMC2858234.
24. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
25. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
26. Young T., Peppard P. E., Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology* 2005; 99 (4): 1592–1599. DOI: 10.1152/jap-physiol.00587.2005.
27. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015; 7 (5): 920–929. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
28. Lutokhin G.M., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. Sindrom narusheniya dihaniya vo sne pri ishemicheskom insulte [Sleep disordered breathing in ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov]* 2016; 12–2: 14–20. DOI: 10.17116/jnevro201611612214-20. (in Rus).
29. Eckert D.J., Jordan A.S., Merchia P., Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest Journal*. 2007; T. 131; 2: 595–607. DOI:10.1378/chest.06.2287.
30. Plum F., Posner J.B. *Diagnostika stupora i komy [Diagnosis of stupor and coma]*. Moscow: Meditsina, 1986. – 544 p. (in Russ.).
31. Bassetti C., Aldrich M., Chervin R., Quint D. Sleep apnea in acute phase of TIA and stroke. *Neurology* 1996; 47: 1167–1173. PMID: 8909424.
32. Parra O., Arboix A., Bechich S. et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000; 161: 375–380. PMID: 10673174. DOI: 10.1164/ajrcm.161.2.9903139.
33. Bassetti C.L., Milanova M., Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke*. 2006; 37(4): 967–972. PMID: 16543515. DOI: 10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3.
34. Harbison J., Ford G.A., James O.F., Gibson G.J. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *Q J Med*. 2002; 95: 741–747. PMID: 12391386.
35. Shepard J.W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest*. 1992; 13: 437–458. PMID: 1521412.
36. Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33: 1195–205. DOI: 10.1183/09031936.00111208.
37. Sandberg O., Franklin K.A., Bucht G. et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18(4): 630–4. PMID: 11716166.
38. Palombini L., Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006; 13:198–200. PMID: 16490054. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01169.x.
39. Mehta V., Vasu T.S., Phillips B., Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J of Clin Sleep Med* 2013; 9(3): 271–279. PMID: 23493498. PMID: PMC3578679. DOI: 10.5664/jcsm.2500.
40. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J., et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263–276. PMID: 19960649. PMID: PMC2699173.
41. Pevernagie D.A., Stanson A.W., Sheedy P.F. 2nd, et al. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 179–185. PMID: 7599821. DOI: 10.1164/ajrcm.152.1.7599821.
42. Ravesloot M.J.L., van Maanen J.P., Dun L., de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea – a review of the literature. *Sleep Breath* 2013; 17: 39–49. DOI 10.1007/s11325-012-0683-5.
43. Brunser A.M., Muñoz Venturelli P., Lavados P.M. et al. Head position

and cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients: Protocol for the pilot phase, cluster randomized, Head Position in Acute Ischemic Stroke Trial (HeadPoST pilot). Int J Stroke. 2016 Feb; 11(2): 253–9. PMID: 26783317. doi: 10.1177/1747493015620808.
44. <http://news.heart.org/international-stroke-conference-2017/>

and cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients: Protocol for the pilot phase, cluster randomized, Head Position in Acute Ischemic Stroke Trial (HeadPoST pilot). Int J Stroke. 2016; 11(2): 253–9. PMID: 26783317. doi: 10.1177/1747493015620808.
44. <http://news.heart.org/international-stroke-conference-2017/>

Информация об авторах: Лутохин Г.М. — асп. 2 неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гераскина Людмила Александровна — д.м.н., в.н.с. 2 неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-03 (06); e-mail: neurocor@mail.ru;
Фонякин А.В. — д.м.н., проф., в.н.с. 2 неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Максимова М.Ю. — д.м.н., проф., зав. 2 неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Information about the authors: Gleb M. Lutokhin, PhD student of the 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology; Lyudmila A. Geraskina, Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology. Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367 Russia. Tel. +7(495) 490-24-03 (06); e-mail: neurocor@mail.ru; Andrey V. Fonyakin, Dr. Sci. (Med.), Prof., leading researcher of the 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology; Marina Yu. Maksimova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology.

Отсутствие Н-рефлекса как дополнительный нейрофизиологический признак развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей

В.Б. Войтенков, А.В. Климкин, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев, А.И. Аксенова

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Ранняя диагностика острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП) принципиально важна для своевременного назначения терапии. Применяемые стандартные методики электрофизиологической диагностики на ранних стадиях развития состояния не обладают достаточной чувствительностью.

Целью работы явилось изучение пригодности исследования Н-рефлекса в качестве инструмента ранней диагностики заболевания у детей с ОВДП.

Материалы и методы. Обследовано 57 детей: 20 здоровых (7–14 лет, средний возраст 12 лет) и 37 пациентов (8–13 лет, средний возраст 11 лет) с диагнозом ОВДП. Электронейромиография (ЭНМГ) проводилась на 3–7-й дни от появления первых симптомов. Оценивались скорость проведения импульса по моторным волокнам, амплитуда М-ответов с nn. tibialis, ulnaris и medianus, латентность и порог М-ответа и Н-рефлекса с m. soleus.

Результаты. Достоверных различий по показателям амплитуд моторных ответов и скорости проведения импульса между группами зарегистрировано не было, тогда как резидуальная латентность М-ответа была достоверно больше в группе ОВДП. У лиц из группы контроля Н-рефлекс регистрировался в 100% случаев, тогда как в группе ОВДП Н-рефлекс зарегистрирован лишь у 2 пациентов (5,4%). У обоих указанных пациентов исследование проводилось в наиболее ранние сроки (3-и сут от момента развития первых симптомов) среди всей исследованной группы.

Выводы. При ОВДП, развивающейся у детей, на 3–7-е сут с момента развития первых симптомов Н-рефлекс отсутствует в 94,6% случаев. Исследование Н-рефлекса на ранней стадии развития ОВДП у детей может применяться как дополнительный критерий диагностики заболевания.

Ключевые слова: острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, электронейромиография, Н-рефлекс, пациенты детского возраста.

Для цитирования: Войтенков В.Б., Климкин А.В., Скрипченко Н.В. и др. Отсутствие Н-рефлекса как дополнительный нейрофизиологический признак развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 15–21.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.2

The lack of H-reflex as an additional neurophysiological sign of development of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children

Vladislav B. Voitenkov, Andrey V. Klimkin, Natal'ya V. Skripchenko, Stepan G. Grigor'ev, Anastasiya I. Aksenova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, ul. Prof. Popova 9, St. Petersburg, Russia

Introduction. Early diagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) is of fundamental importance for the timely prescription of therapy. The conventionally used techniques of electrophysiological diagnosis are not sensitive enough at early stages of development of the condition.

The objective of this work was to assess the applicability of studying H-reflex as a tool for early diagnosis of AIDP in children.

Materials and methods. A total of 57 children were examined: 20 healthy children (range: 7–14 years; mean age 12 years) and 37 patients diagnosed with AIDP (range: 8–13 years; mean age 11 years). Electroneuromyography (ENMG) was performed on day 3–7 after the first symptoms had emerged. The velocity of impulse conduction along motor fibers, the amplitude of M responses during stimulation of nn. tibialis, ulnaris and medianus, as well as latency and threshold of M response and H-reflex during stimulation of m. soleus, was evaluated.

Results. No significant intergroup differences in amplitudes of motor responses and the velocity of impulse conduction were recorded, while the residual latency of M-response was significantly higher in the AIDP group. In individuals in the control group, the H-reflex was recorded in 100% of cases, while being recorded only in 2 (5.4%) patients in the AIDP group. In both patients, examination was performed as early as possible (day 3) after the onset of the first symptoms among the entire group examined.

Conclusions. In pediatric patients with AIDP, which develops on day 3–7 after the onset of the first symptoms, no H-reflex was recorded in 94.6% of cases. Investigation of the H-reflex at the early stage of AIDP in children can be used as an additional criterion for diagnosing the disease.

Keywords: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, electroneuromyography, H-reflex, pediatric patients.

For citation: Voitenkov V.B., Klimkin A.V., Skripchenko N.V. et al. [The lack of H-reflex as an additional neurophysiological sign of development of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in children]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(2): 15–21. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.2

Введение

Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) – иммуноопосредованное патологическое состояние, характеризующееся разрушением миелиновых оболочек с развитием синдрома полиневропатии [1]. Вследствие нарушения нормального функционирования периферических нервов развивается ряд характерных феноменов, таких как выраженная патологическая резистентность к ишемическому воздействию [2].

Ранняя диагностика ОВДП принципиально важна для своевременного назначения интенсивной терапии. Клинический неврологический осмотр на ранних стадиях бывает недостаточно информативен, в особенности у детей. В нейрофизиологической диагностике полиневропатий применяется методика электронейромиографии (ЭНМГ). В раннем периоде (первые 5–7 сут) ОВДП проведение по нервам и его основные электрофизиологические параметры, такие как длительность М-ответа и скорость проведения импульса (СПИ), могут достоверно не отличаться от нормы [3].

Одним из показателей ЭНМГ, рано реагирующим на различные изменения проведения по периферическим нервам, является нейрофизиологический аналог ахиллова рефлекса – Н-рефлекс [4]. Этот параметр относится к ру-

тинно оцениваемым при проведении клинической ЭНМГ. В ряде публикаций, посвященных ОВДП, при подробном рассмотрении показателей амплитуды и латентности М-ответа, F-волны, сенсорных потенциалов действия, вопрос наличия либо отсутствия Н-рефлекса не освещается [5, 6]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре отсутствие Н-рефлекса рассматривается как диагностический критерий только относительно синдрома Миллера–Фишера [7]. Во взрослой популяции отсутствие Н-рефлекса описано у 90% пациентов с ОВДП [8]; по другим данным, отклонение показателей Н-рефлекса от нормы у взрослых наблюдается только у 62% больных [9]. Тотальное отсутствие данного рефлекса у взрослых пациентов, обследованных в течение 10 дней с момента развития первых симптомов, описывается в работе S. Vucic et al. [10]. По данным ряда других авторов, у взрослых пациентов с ОВДП Н-рефлекс отсутствует при исследовании в первые 7–12 сут с момента развития симптомов в 90–97% случаев [11, 12]. При этом у детей в сходные сроки исследования (7–10 сут) описывается только достоверное удлинение латентности Н-рефлекса, но не его отсутствие [13]. В одном из исследований отсутствие Н-рефлекса на 3-и сут после начала развития симптомов ОВДП наблюдалось у всех троих обследованных детей [14]. Изменения Н-рефлекса при ОВДП по данным литературы суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Изменения Н-рефлекса при ОВДП по данным разных авторов

Публикация	Группа	Сроки исследования (сут)	Изменения Н-рефлекса
Sudulagunta et al., 2015	взрослые	7–20	отсутствие в 90%
Ye et al., 2010	взрослые	7–20	отклонение от нормы в 62%
Vucic et al., 2004	взрослые	10	отсутствие в 100%
Baraba et al., 2011	взрослые	12	отсутствие в 90%
Gordon, Wilbourn, 2001	взрослые	7	отсутствие в 97%
Sun et al., 2015	дети	7	удлинение латентности в 100%
Dachy et al., 2010	дети	3	отсутствие в 100%

Table 1. Changes in the H-reflex in AIDP patients according to the data of different authors

Article	Group	Terms of study (days)	Changes in the H-reflex
Sudulagunta et al., 2015	adults	7–20	Absence in 90%
Ye et al., 2010	adults	7–20	Abnormality in 62%
Vucic et al., 2004	adults	10	Absence in 100%
Baraba et al., 2011	adults	12	Absence in 90%
Gordon, Wilbourn, 2001	adults	7	Absence in 97%
Sun et al., 2015	children	7	Increased latency in 100%
Dachy et al., 2010	children	3	Absence in 100%

Таким образом, несмотря на то, что в большинстве публикаций отсутствие либо изменение параметров Н-рефлекса рассматривается как ранний признак наличия ОВДП, нет единства мнений о частоте этого нарушения. Лишь отдельные публикации посвящены частоте встречаемости данного феномена у детей.

Целью работы явилось изучение пригодности исследования Н-рефлекса в качестве инструмента ранней диагностики ОВДП у детей.

Материалы и методы

Всего проведено обследование 57 детей. Двадцать неврологически здоровых детей (7–14 лет, средний возраст 12 лет, 7 девочек, 13 мальчиков) были включены в состав группы сравнения. Данные 37 пациентов (8–13 лет, средний возраст 11 лет, 19 мальчиков, 18 девочек) с подтвержденным диагнозом ОВДП составили основную группу. Диагноз ОВДП ставился исходя из типичной клинической картины, данных анамнеза и нейрофизиологических критериев при повторных ЭНМГ [15], проводившихся в периоде развития заболевания (на 7-е и 14-е сут от появления первых жалоб). Клинически в данной группе наиболее распространенным первым проявлением заболевания была мышечная слабость в конечностях (35 пациентов, 95%) с различными по степени парезами в руках и ногах. Также у большинства детей наблюдалось ощущение онемения и парестезии по полиневропатическому типу (30 детей, 83%). Регистрировались также симптомы раздражения: нейропатическая боль и симптомы натяжения нервных стволов. Вегетативные нарушения регистрировались у 27 пациентов (72%) и проявлялись артериальной гипотонией, акроцианозом и гипергидрозом.

Таблица 2. Амплитуды дистальных М-ответов и скорости проведения импульса по моторным волокнам исследованных нервов у детей с ОВДП и в группе сравнения

Группа	Амплитуда дистального М-ответа <i>m. abductor digiti minimi</i> при стимуляции <i>n. ulnaris</i> , мВ	Амплитуда дистального М-ответа <i>m. abductor pollicis brevis</i> при стимуляции <i>n. medianus</i> , мВ	Амплитуда дистального М-ответа <i>m. abductor hallucis</i> при стимуляции <i>n. tibialis</i> , мВ	СПИ <i>n. ulnaris</i> , м/с	СПИ <i>n. medianus</i> , м/с	СПИ <i>n. tibialis</i> , м/с
ОВДП	3,3±2,5	3,6±1,9	3,7±3,3	44,0±11,5	51,3±8,7	42,0±4,7
Группа сравнения	5,8±2,81	7,1±1,5	5,4±1,6	59,2±4,13	56,4±1,9	48,1±1,7

Table 2. The amplitude of distal M-responses and the velocity of impulse conduction (VIC) on the motor fibers of the investigated nerves in children with AIDP and in the comparison group

Group	Amplitude of distal M-response <i>m. abductor digiti minimi</i> with stimulation <i>n. ulnaris</i> , mV	Amplitude of distal M-response <i>m. abductor pollicis brevis</i> with stimulation <i>n. medianus</i> , mV	Amplitude of distal M-response <i>m. abductor hallucis</i> with stimulation <i>n. tibialis</i> , mV	VIC <i>n. ulnaris</i> , m/s	VIC <i>n. medianus</i> , m/s	VIC <i>n. tibialis</i> , m/s
AIDP	3,3±2,5	3,6±1,9	3,7±3,3	44,0±11,5	51,3±8,7	42,0±4,7
Comparison group	5,8±2,81	7,1±1,5	5,4±1,6	59,2±4,13	56,4±1,9	48,1±1,7

Первая ЭНМГ проводилась на 3–7-й дни от появления первых симптомов полиневропатического синдрома. Исследование проводилось по стандартной процедуре [16]. СПИ, резидуальная латентность, амплитуда М-ответов регистрировались для *nn. tibialis, ulnaris, medianus*. Н-рефлекс регистрировался с *m. soleus*. Оценивались латентность и порог возникновения М-ответа и Н-рефлекса. Длительность импульса – 1,0 мс; большая длительность импульса не применялась, так как в этом случае значительно увеличивается артефакт от раздражающего стимула, который деформирует нулевую линию между окончанием раздражающего стимула и началом регистрируемого сигнала. Интенсивность раздражения регулировалась по силе тока (от 0,1 до 100 мА). Исследования проводились на электронейромиографе «Нейро-МВП» (компания «Нейрософт», Иваново, Россия).

Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Для оценки достоверности различия нормально распределенных количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Оценка значимости различия относительных величин оценивалась с использованием поправки Йейтса.

Результаты

Показатели, полученные при проведении ЭНМГ, приведены в табл. 2. Как можно видеть, по амплитуде дистального М-ответа и скорости проведения импульса между группами достоверных различий не наблюдалось.

Таблица 3. Резидуальные латентности М-ответов при регистрации с исследуемых нервов у детей с ОВДП и в группе сравнения

Группа	Резидуальная латентность М-ответа <i>m. abductor digiti minimi</i> при стимуляции <i>n. ulnaris</i> , мс	Резидуальная латентность М-ответа <i>m. abductor pollicis brevis</i> при стимуляции <i>n. medianus</i> , мс	Резидуальная латентность М-ответа <i>m. abductor hallucis</i> при стимуляции <i>n. tibialis</i> , мс
ОВДП	3,5±2,5	5,5±3,0	5,4±2,6
Группа сравнения	1,7±0,61	2,1±0,49	2,4±0,71

Table 3. Residual latencies of M-responses recorded from the investigated nerves in children with AIDP and in the comparison group

Group	Residual latency of M-response <i>m. abductor digiti minimi</i> with stimulation <i>n. ulnaris</i> , ms	Residual latency of M-response <i>m. abductor pollicis brevis</i> with stimulation <i>n. medianus</i> , ms	Residual latency of M-response <i>m. abductor hallucis</i> with stimulation <i>n. tibialis</i> , ms
AIDP	3,5±2,5	5,5±3,0	5,4±2,6
Comparison group	1,7±0,61	2,1±0,49	2,4±0,71

Таблица 4. Электрофизиологические показатели при стандартном исследовании у пациентов с ОВДП в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции

Параметры	В остром периоде ОВДП, М±SD	Период ранней реконвалесценции ОВДП, М±SD	р
<i>n. ulnaris</i> , дМ-ответ, мВ	3,3±1,9	6,8±2,8	р<0,05
<i>n. medianus</i> , дМ-ответ, мВ	3,6±1,9	7,7±2,5	р<0,05
<i>n. peroneus prof.</i> , дМ-ответ, мВ	1,4±1,4	1,7±1,2	р>0,05
<i>n. tibialis</i> , дМ-ответ, мВ	3,7±3,3	4,4±2,3	р>0,05
<i>n. ulnaris</i> , СПИ моторная, м/с	44,0±11,5	41,2±9,5	р>0,05
<i>n. medianus</i> , СПИ моторная, м/с	51,3±8,7	48,7±2,8	р>0,05
<i>n. peroneus, prof</i> СПИ моторная, м/с	42,7±7,5	44,9±5,7	р>0,05
<i>n. tibialis</i> , СПИ моторная, м/с	42,0±4,7	43,9±3,8	р>0,05
<i>n. ulnaris</i> , РЛ*, мс	3,5±2,5	2,8±1,1	р>0,05
<i>n. medianus</i> , РЛ, мс	5,5±3,0	5,0±1,9	р>0,05
<i>n. tibialis</i> , РЛ, мс	5,4±2,6	4,1±0,8	р>0,05
<i>n. ulnaris</i> , S-ответ, мкВ	2,4±2,0	2,4±1,3	р>0,05
<i>n. medianus</i> , S-ответ, мкВ	2,7±2,6	3,4±2,9	р>0,05
<i>n. radialis</i> , S-ответ, мкВ	8,8±8,0	6,4±2,7	р>0,05
<i>n. peroneus sup.</i> , S-ответ, мкВ	3,4±2,7	2,2±2,0	р>0,05
<i>n. suralis</i> , S-ответ, мкВ	8,5±7,5	8,9±8,4	р>0,05
<i>n. ulnaris</i> , СПИ сенсорная, м/с	46,9±6,1	39,4±10,2	р>0,05
<i>n. medianus</i> , СПИ сенсорная, м/с	48,9±7,9	42,5±5,5	р>0,05
<i>n. radialis</i> , СПИ сенсорная, м/с	56,3±10	52,8±9,8	р>0,05
<i>n. peroneus sup.</i> , СПИ сенсорная, м/с	43,3±6,5	36,2±9,4	р>0,05
<i>n. suralis</i> , СПИ сенсорная, м/с	45,5±9,6	39,4±5,4	р>0,05
H-рефлекс, %	5,4±2,3	7,8±2,2	р<0,05

Примечание: *РЛ – резидуальная латентность.

Table 4. Electrophysiological parameters in a standard study in patients with AIDP in the acute period and period of early convalescence

Parameters	In the acute period of AIDP, M±SD	Period of early convalescence AIDP, M±SD	p
n. ulnaris, dM-response, mV	3,3±1,9	6,8±2,8	p<0,05
n. medianus, dM-response, mV	3,6±1,9	7,7±2,5	p<0,05
n. peroneus prof., dM-response, mV	1,4±1,4	1,7±1,2	p>0,05
n. tibialis, dM-response, mV	3,7±3,3	4,4±2,3	p>0,05
n. ulnaris, VIC motor, m/s	44,0±11,5	41,2±9,5	p>0,05
n. medianus, VIC motor, m/s	51,3±8,7	48,7±2,8	p>0,05
n. peroneus, prof VIC motor, m/s	42,7±7,5	44,9±5,7	p>0,05
n. tibialis, VIC motor, m/s	42,0±4,7	43,9±3,8	p>0,05
n. ulnaris, RL*, мс	3,5±2,5	2,8±1,1	p>0,05
n. medianus, RL, мс	5,5±3,0	5,0±1,9	p>0,05
n. tibialis, RL, мс	5,4±2,6	4,1±0,8	p>0,05
n. ulnaris, S-response, μV	2,4±2,0	2,4±1,3	p>0,05
n. medianus, S-response, μV	2,7±2,6	3,4±2,9	p>0,05
n. radialis, S-response, μV	8,8±8,0	6,4±2,7	p>0,05
n. peroneus sup., S-response, μV	3,4±2,7	2,2±2,0	p>0,05
n. suralis, S-response, μV	8,5±7,5	8,9±8,4	p>0,05
n. ulnaris, VIC sensory, m/s	46,9±6,1	39,4±10,2	p>0,05
n. medianus, VIC sensory, m/s	48,9±7,9	42,5±5,5	p>0,05
n. radialis, VIC sensory, m/s	56,3±10	52,8±9,8	p>0,05
n. peroneus sup., VIC sensory, m/s	43,3±6,5	36,2±9,4	p>0,05
n. suralis, VIC sensory, m/s	45,5±9,6	39,4±5,4	p>0,05
H-reflex, %	5,4±2,3	7,8±2,2	p<0,05

Note: *RL – residual latency

Данные о резидуальной латентности в сопоставляемых группах приведены в табл. 3. По показателю резидуальной латентности в группе детей с ОВДП отмечались нарушения невралной проводимости по терминалям двигательных аксонов в виде ее повышения >3 мс по локтевому нерву – в 27% (n=10) случаев, по срединному нерву – в 100% (n=37) случаев, по большеберцовому нерву – в 77% (n=28) случаев.

ЭНМГ-результаты, полученные в острый период у всех пациентов с ОВДП, имели первично демиелинизирующий характер поражения по полиневропатическому типу и согласовывались с электрофизиологическими критериями ОВДП [15]. Так, отмечались нарушения невралной проводимости по терминалям двигательных аксонов в виде повышения резидуальной латентности (см. выше), а в остром периоде ОВДП на дистальных участках периферических нервов (предплечье, голень) невралная проводимость по двигательным волокнам также имела изменения демиелинизирующего характера в виде снижения СПИ по локтевому (75% случаев), срединному (62% случаев), малоберцовому (45% случаев) и большеберцовому (39% случаев) нервам. Среднее снижение и стандартное отклонение (M±SD)

СПИ по двигательным волокнам периферических нервов в остром и периоде ранней реконвалесценции ОВДП представлены в табл. 4.

Снижение дМ-ответа ниже нижней границы нормы наблюдалось при исследовании локтевого нерва в 85% случаев, срединного нерва – в 92% случаев, малоберцового нерва – в 84% случаев, большеберцового нерва – в 87% случаев. Значительное снижение аксональной возбудимости чувствительных волокон периферических нервов вплоть до отсутствия регистрации S-ответов отмечалось в 39% случаев при стимуляции локтевого нерва, в 22% случаев – при стимуляции срединного нерва, в 28% случаев – при стимуляции лучевого нерва, в 33% случаев – при стимуляции поверхностного малоберцового нерва, в 24% случаев – при стимуляции икроножного нерва.

Среди чувствительных волокон, имевших сохранную электровозбудимость в остром периоде ОВДП на дистальных участках (предплечье, голень) периферических нервов, невралная проводимость имела изменения демиелинизирующего характера в виде снижения СПИ по локтевому

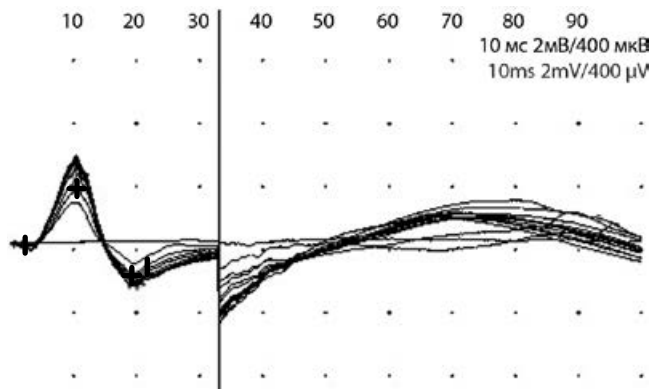


Рис. 1. Типичные изменения Н-рефлекса у пациентки 13 лет с ОВДП, 6-е сут от развития первых симптомов. Параметры Н-рефлекса: М-ответ – 2,3 мВ, Н/М – 0%

Fig. 1. Typical changes in H-reflex in a 13-year-old female patient with AIDP on day 6 since the first symptoms had emerged. H-reflex parameters: M-response, 2.3 mV; H/M ratio, 0%

нерву в 45% случаев, по срединному нерву – в 56% случаев, по лучевому нерву – в 34% случаев, по поверхностному малоберцовому нерву – в 17% случаев, по икроножному нерву – в 17% случаев.

В группе контроля Н-рефлекс регистрировался в 100% случаев. Среднее соотношение Н/М составляло $43,5 \pm 15,6\%$, порог возникновения М-ответа – $26 \pm 8,0$ мА, средний порог возникновения Н-рефлекса – $5,2 \pm 2,5$ мА, средняя латентность Н-рефлекса – $26,3 \pm 3,4$ мс. В группе ОВДП Н-рефлекс зарегистрирован лишь у 2 пациентов (5,4%), его латентность составляла 39 мс и 41 мс. Порог Н-рефлекса составлял 15 мА и 17 мА. У обоих пациентов исследование проводилось в самые ранние сроки (3-и сут от момента развития первых симптомов) среди всей исследованной группы. По данным метода оценки значимости относительных величин с поправкой Йейтса, различия между группами контроля и детьми с ОВДП были достоверными. Типичные изменения ЭНМГ в группе ОВДП (полное отсутствие Н-рефлекса, снижение амплитуды М-ответа) представлены на рис. 1.

Список литературы

1. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др. Нейроинфекции у детей. Детские инфекции. 2014; 13 (1): 8–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18>.
2. Клишкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Резистентность к ишемии двигательных аксонов у детей при серозном менингите и синдроме Гийена-Барре. Физиология человека. 2015; 41(2): 85–90. DOI: 10.7868/S0131164615010075.
3. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. – Oxford: Oxford University Press, 2013. 435 p.
4. Aminoff M.J. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition / M.J. Aminoff. Philadelphia: Saunders, 2012. 348 p.
5. Супонова Н.А., Шакарян А.К., Рахтеенко А.В. и др. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена-Барре у детей. Детские инфекции. 2015; 14(3): 17–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26>.
6. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Синдром Гийена-Барре. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009; 7(4): 163–169. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2009-5-2-10-15>.
7. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре. М., 2014. 24 с.

Обсуждение

Как можно видеть из полученных нами данных, между группами наблюдались достоверные различия по показателю наличия либо отсутствия Н-рефлекса. У детей с ОВДП он отсутствовал в 94,6% случаев. В тех же двух случаях, когда Н-рефлекс был сохранен, его латентности были значительно удлинены и порог возникновения значительно повышен. Это может отражать демиелинизирующее поражение с замедлением и дисперсией проведения по моторным путям, развивающееся на ранних стадиях данной формы полиневропатии.

Сохранность Н-рефлекса только у детей, проходивших исследование в наиболее ранний срок от развития симптомов, и полное его исчезновение у всех остальных указывает на то, что данный параметр ЭНМГ раньше всего реагирует на демиелинизирующее поражение периферических нервов.

Полученные нами данные соответствуют результатам В. Dachy et al. [14] и не подтверждают описываемое R.D. Sun et al. [13] сохранение Н-рефлекса у детей на 7-е сут от развития первых симптомов ОВДП. Можно предполагать, что в исследовании последних авторов были включены данные детей с другими формами синдрома Гийена-Барре, помимо собственно ОВДП. В своей монографии Н.В. Скрипченко и В.Н. Команцев [15] указывают, что в литературе есть лишь единичные работы, свидетельствующие о том, что исчезновение Н-рефлекса является одним из ранних признаков поражения нервов при синдроме Гийена-Барре. В работе Р.Н. Gordon, A.J. Wilbourn [12] у 97% взрослых пациентов на ранней стадии развития синдрома Гийена-Барре Н-рефлекс отсутствовал. Полученные нами данные также указывают на отсутствие Н-рефлекса у 95% пациентов детского возраста с ОВДП.

По нашему мнению, отсутствие Н-рефлекса у детей с подозрением на полиневропатию может являться дополнительным нейрофизиологическим критерием диагностики ОВДП в педиатрической популяции.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. et al. [Neuroinfectious Diseases in Children]. Detskie infektsii. 2014; 13 (1): 8–18. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18>.
2. Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. [Ischemic resistance of motor axons in children with viral meningitis and Guillain-Barré syndrome]. Fiziol Cheloveka. 2015; 41(2): 85–90. (in Russ.) DOI: 10.7868/S0131164615010075.
3. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. – Oxford: Oxford University Press, 2013. 435 p.
4. Aminoff M.J. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition / M.J. Aminoff. Philadelphia: Saunders, 2012. 348 p.
5. Suponova N.A., Shakaryan A.K., Rakhteenko A.V. et al. [Clinical and Laboratory Features, Treatment and Prognosis in Children with Guillain-Barré Syndrome]. Detskie infektsii. 2015; 14(3): 17–26. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-17-26>.
6. Schneider N.A., Kantimirova E.A. [Guillain-Barré syndrome]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. 2009; 7(4): 163–169. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2009-5-2-10-15>.
7. Gusev E.I., Gekht A.B. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome]. Moscow, 2014. 24 p. (in Russ.)
8. Sudalagunta S.R., Sodalagunta M.B., Sepehrar M. et al. Guillain-Barré syn-

8. Sudulagunta S.R., Sodalagunta M.B., Sepehrar M. et al. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci.* 2015; 13: 3205–3208. PMID: 26421004 DOI: 10.3205/000220.
9. Ye Y., Zhu D., Wang K. et al. Clinical and electrophysiological features of the 2007 Guillain-Barré syndrome epidemic in northeast China. *Muscle Nerve.* 2010; 42(3): 311–4. PMID: 20589890 doi: 10.1002/mus.21701.
10. Vucic S., Cairns K.D., Black K.R. et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(10): 2329–35. PMID: 15351375.
11. Baraba R., Sruk A., Sragalj L. et al. Electrophysiological findings in early Guillain-Barré syndrome. *Acta Clin Croat.* 2011; 50(2): 201–7. PMID: 22263383.
12. Gordon P.H., Wilbourn A.J. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001; 58(6): 913–7. PMID: 11405806.
13. Sun R.D., Fu B., Li C. et al. Role of nerve stimulation at Erb point in early diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015; 17(7): 683–6. PMID: 26182271.
14. Dachy B., Deltenre P., Deconinck N., Dan B. The H-reflex as a diagnostic tool for Miller Fisher syndrome in pediatric patients. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010; 17: 410–411. PMID: 20071180 doi: 10.1016/j.jocn.2009.06.014.
15. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. М.: Медицина. 2006. 584 с.
- drome: clinical profile and management. *Ger Med Sci.* 2015; 13: 3205–3208. PMID: 26421004 DOI: 10.3205/000220.
9. Ye Y., Zhu D., Wang K. et al. Clinical and electrophysiological features of the 2007 Guillain-Barré syndrome epidemic in northeast China. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(3): 311–4. PMID: 20589890 doi: 10.1002/mus.21701.
10. Vucic S., Cairns K.D., Black K.R. et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(10): 2329–35. PMID: 15351375.
11. Baraba R., Sruk A., Sragalj L. et al. Electrophysiological findings in early Guillain-Barré syndrome. *Acta Clin Croat.* 2011; 50(2): 201–7. PMID: 22263383.
12. Gordon P.H., Wilbourn A.J. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001; 58(6): 913–7. PMID: 11405806.
13. Sun R.D., Fu B., Li C. et al. Role of nerve stimulation at Erb point in early diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015; 17(7): 683–6. PMID: 26182271.
14. Dachy B., Deltenre P., Deconinck N., Dan B. The H-reflex as a diagnostic tool for Miller Fisher syndrome in pediatric patients. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010; 17: 410–411. PMID: 20071180 doi: 10.1016/j.jocn.2009.06.014.
15. Skripchenko N.V., Komantsev V.N. Infektsionnye zabolevaniya perifericheskoy nervnoy sistemy u detey. [Infectious diseases of the peripheral nervous system in children] Moscow: Meditsina. 2006. 584 p. (in Russ.)

Информация об авторах: Войтенков Владислав Борисович – к.м.н., зав. отд. функциональных методов диагностики, и.о. рук. отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. 197122 Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9. E-mail: vlad203@inbox.ru;
 Климин А.В. – м.н.с. отд. функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
 Скрипченко Н.В. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
 Григорьев С.Г. – д.м.н., проф., ст.н.с. научно-организационного отдела ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
 Аксенова А.И. – лаборант-исследователь отд. функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors: Vladislav B. Voitenkov, PhD, Head of the Department of Functional Diagnostic Methods, Interim Head of the Department of Functional and Radiological Diagnostic Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; St-Petersburg, Russia, Professora Popova 9, 197022 e-mail: vlad203@inbox.ru;
 Andrey V. Klimkin, Junior Fellow, Department of Functional and Radiological Diagnostic Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;
 Natal'ya V. Skripchenko, D. Sci (Med.), Prof., Honored Science Worker of the Russian Federation, Deputy Director, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;
 Stepan G. Grigor'ev, D. Sci (Med.), Prof., Senior Fellow, Department of Science and Administrative and Planning Activity, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; Tel.: +7-904-644-14-00; e-mail: gsg_rj@mail.ru;
 Anastasiya I. Aksenova, Research Assistant, Department of Functional and Radiological Diagnostic Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; e-mail: akseanova.nastya2014@yandex.ru.

Особенности физиологических механизмов целенаправленной деятельности у больных эпилепсией в связи с клиническими характеристиками заболевания

Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин, Н.А. Куликова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Россия

Введение. Вариантом интегративного подхода в изучении механизмов эпилепсии является исследование системной организации целенаправленного поведения и анализ физиологических механизмов, обеспечивающих результативную деятельность пациентов с данным заболеванием.

Цель исследования – уточнение механизмов моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией в связи с клиническими характеристиками заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 72 практически здоровых человека и 163 больных эпилепсией. Проводилась оценка частоты приступов, уровня когнитивных, эмоциональных нарушений, числа принимаемых антиконвульсантов. Осуществлялась регистрация электроэнцефалограмм, показателей зрительных и слуховых вызванных потенциалов, когнитивного вызванного потенциала P300, характеристик моторных систем и вегетативного обеспечения деятельности. Разделение на группы осуществлялось методом кластерного анализа по показателям выполнения теста Шульте–Горбова.

Результаты. Выделены результативная (99 пациентов) и низкорезультативная (64 пациента) группы больных эпилепсией. Низкорезультативная группа пациентов характеризовалась преобладанием симптоматических форм заболевания. Установлены большие значения кросскорреляции и снижение частоты альфа-колебаний электроэнцефалограмм, уменьшение амплитуды компонентов зрительных вызванных потенциалов и потенциала P300, увеличение латентности пиков N2 и P3 потенциала P300 в низкорезультативной группе больных эпилепсией. В данной группе пациентов определяется снижение амплитуды волны условно-негативного отклонения, замедление времени сенсомоторных реакций, уменьшение вариабельности сердечного ритма, увеличение легочной вентиляции.

Заключение. Недостаточная результативность деятельности у больных эпилепсией обусловлена сниженной активностью специфических афферентных, ассоциативных субсистем и механизмов моторного обеспечения деятельности, а также избыточной активностью стресс-реализующих механизмов, что увеличивает физиологическую стоимость и уменьшает эффективность моделируемой деятельности.

Ключевые слова: эпилепсия, эффективность деятельности, физиологические механизмы.

Для цитирования: Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Особенности физиологических механизмов целенаправленной деятельности у больных эпилепсией в связи с клиническими характеристиками заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 22–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.3

The features of physiological mechanisms of goal-directed activity in epilepsy patients in association with clinical characteristics of the disease

Roman A. Zorin, Vladimir A. Zhadnov, Mikhail M. Lapkin, Natal'ya A. Kulikova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

Introduction. Investigation of systemic organization of goal-directed behavior and analysis of the physiological mechanisms ensuring productive activity in epilepsy patients are the variants of the integrative approach to study the mechanisms of epilepsy.

Objective. To refine the mechanisms of simulated goal-directed activity among epilepsy patients in its relationship with clinical characteristics of the disease.

Materials and methods. A total of 72 virtually healthy persons and 163 epilepsy patients were examined. Seizure frequency, the levels of cognitive and emotional impairments, and the number of administered anticonvulsants were assessed. Electroencephalograms, parameters of visual and auditory evoked potentials, the cognitive evoked P300 potential, parameters of the motor systems, and autonomous maintenance of activity were recorded. Division into groups was performed by clustering analysis using the results of the Schulte–Gorbov test.

Results. The high- (99 patients) and low-effectiveness (64 patients) groups of epilepsy patients were revealed. The low-effectiveness group of patients was characterized by predominantly symptomatic forms of the diseases. High cross-correlation values, reduced frequencies of EEG alpha oscillations, reduction in the amplitude of the components of visual evoked potentials and the P300 potential, an increase in N2 and P3 peak latency in the low-effectiveness group of epilepsy patients were determined. Increased amplitude of the wave of conditionally negative deviation, slower latency of sensorimotor responses, reduced variability of heart rate, and increased respiratory rate group of patients were observed in this group of patients.

Conclusions. The inadequate performance in epilepsy patients is associated with the reduced activity of specific afferent associative subsystems and mechanisms of motor-based maintenance of performance, as well as with excessive activity of stress-inducing mechanisms, which increases the physiological costs and reduces the effectiveness of simulated activity.

Keywords: epilepsy, performance efficiency, physiological mechanisms.

For citation: Zorin R.A., Zhadnov V.A., Lapkin M.M., Kulikova N.A. [The features of physiological mechanisms of goal-directed activity in epilepsy patients in association with clinical characteristics of the disease]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(2): 22–28. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.3

Введение

Современные нейрофизиологические методы исследования позволяют осуществить объективную оценку механизмов, лежащих в основе системной организации целенаправленного поведения, которое характеризуется нацеленностью на достижение гомеостатических, биологических или социальных полезных приспособительных результатов [1–3]. В то же время интегративный подход к изучению механизмов эпилепсии в настоящее время также представлен концепцией *системных эпилепсий*: она описывает генерацию и реализацию эпилептических приступов на основе нейронных сетей, лежащих в основе системных механизмов поведения и обеспечивающих физиологические функции в норме [4]. В связи с этим актуальным является изучение механизмов целенаправленного поведения у больных эпилепсией, что позволяет определить роль указанных механизмов в патологических, дезадаптивных реакциях или компенсаторно-приспособительных процессах при данном заболевании [5].

Целью исследования является уточнение механизмов моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией в связи с клиническими характеристиками заболевания.

Материалы и методы

В исследование включено 235 человек, в том числе 72 практических здоровых индивидуума, составивших контрольную группу (47 мужчин и 25 женщин, средний возраст 33,1, стандартная ошибка средней 0,6 лет) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин, средний возраст 35,8, стандартная ошибка средней 1,1 лет). В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической эпилепсией, имеющей генетическую природу (10 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией), а также симптоматической (91 пациент) и криптогенной (62 пациента) формами заболевания [6]. Критериями включения были наличие как минимум 1-го приступа в течение года, предшествующего обследованию, и подписание информированного согласия. Критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации и невозможность выполнения пациентами условий исследования. У всех пациентов с симптоматической и криптогенной эпилепсией имели место фокальные формы, среди которых височная

эпилепсия диагностирована у 77 пациентов, лобная эпилепсия – у 76 пациентов. В группу практически здоровых лиц включались исследуемые, не имеющие по данным анамнеза эпилептических приступов, с отсутствием эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), не имевшие вышеуказанных критериев исключения. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 02.10.2014).

У больных эпилепсией в качестве клинических характеристик заболевания оценивалось среднее ежемесячное число сложных парциальных (СПП), первично- и вторично-генерализованных (ГСП) приступов, по данным анамнеза за предшествующий обследованию год и по данным последующего катамнестического 4-месячного наблюдения после проводимой по необходимости коррекции фармакотерапии; учитывалось число принимаемых пациентами антиконвульсантов. Проводилась количественная оценка эмоциональных и когнитивных нарушений по следующим критериям: градация «0» по сфере «Эмоциональные нарушения» соответствовала уровню тревоги или депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) 0–3 балла, «1» – тревога или депрессия по шкале HADS 4–6 баллов, «2» – тревога по HADS более 6 баллов или депрессия по шкале HADS более 7 баллов. При оценке когнитивных нарушений градация «0» соответствовала уровню по минимальной шкале оценки психического статуса (MMSE) от 30 до 27 баллов или уровню нарушений по батарее лобной дисфункции (FAB) 17–18 баллов, «1» – MMSE 24–26 баллов или FAB 15–16 баллов, «2» – MMSE менее 24 или FAB менее 15 баллов.

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Шульте–Горбова, используемого в психофизиологии для оценки функции внимания. В рамках данного исследования оценивались среднее время между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок [7].

Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (ООО «Нейро-софт», Россия) при расположении электродов по схеме «10–20%» с референтными электродами на ушах (A1 и A2), выполнялось исключение из ЭЭГ артефактов и фрагментов с эпилептиформной активностью. Анализ ЭЭГ осуществлялся методами спектрального анализа с

определением мощности и частоты колебаний в основных частотных диапазонах, а также методом анализа кросскорреляционной функции (ККФ) с расчетом показателей коэффициентов кросскорреляции и средней частоты ККФ [8]. Регистрация зрительных (ЗВП) и слуховых вызванных потенциалов (СВП) осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (ООО «Нейрософт», Россия). Регистрация ЗВП на шахматный паттерн велась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz с референтным электродом в Fz; стимуляция проводилась с использованием реверсивного шахматного паттерна с 17-дюймового монитора Samsung TFT, угловая величина стимула составила 40 угловых минут, частота реверсии – 1 Гц, число усреднений – 120. При анализе оценивались: латентность пиков P50, N75, P100, N145, P200; межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145, N145P200. Регистрация длиннотентных СВП осуществлялась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнение 1000 Гц, частотой 1 Гц со случайным компонентом, число усреднений – 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные – на ушах (A1 и A2). Оценивались латентность пиков P1, N1, P2, N2 и межпиковая амплитуда P1N1, N1P2, P2N2. Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц, вероятность появления 20%) и незначимого стимула (тон 1000 Гц, вероятность появления 80%), длительность стимулов составила 50 мс, интенсивность 60 Дб. Регистрация и усреднение ответов выполнялись по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах (A1, A2). Испытуемые предварительно получали инструкцию о нажатии на кнопку ответа пациента при появлении значимого стимула. Анализировались латентность пиков N2, P3, межпиковая амплитуда P2N2, N2P3. Регистрация условно негативного отклонения (условно негативной волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 с, в парадигме предупреждающего (звуковой сигнал частотой 2000 Гц) и пускового (звуковой сигнал частотой 1000 Гц) стимулов с отведений Fz, Cz, Pz, с расположением референтных электродов на ушах (A1 и A2), число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [9].

При помощи комплекса «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ). В рамках методики ПЗМР проводилось бинокулярное предъявление сигналов красного цвета с максимально быстрой реакцией исследуемых на их появление в виде нажатия на кнопку; представлено среднее значение времени реакции для правой руки. При оценке РР предъявлялись разноцветные световые сигналы, в ответ на предъявление сигнала красного цвета исследуемому требовалось максимально быстро нажать на кнопку ответа.

Представлены характеристики среднего значения реакции для правой руки. ТТ проводился в течение 30 с. Исследуемым предлагалась инструкция о максимальном темпе ударов специальной указкой по контактной площадке, представлены значения среднего междардного интервала для правой руки. При исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР) регистрация ЭКГ проводилась при помощи прибора Варикард 2,5 и программы «ИСКИМ 6,0» («Рамена», Россия) в 1-м стан-

дартном отведении при положении испытуемого сидя в течение 5 мин. Использовались статистические и спектральные методы анализа ВСР с определением среднего квадратичного отклонения динамического ряда R–R интервалов (СКО), индекса напряжения регуляторных систем (ИН), мощности спектра колебаний R–R интервалов в диапазоне дыхательных, медленных и очень медленных волн [10]. Осуществлялось исследование функции внешнего дыхания при помощи спирометра FitmateMed (Cosmed, Италия) с оценкой усредненного значения легочной вентиляции (V_e) и частоты дыхания.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10,0. Кластерный анализ был использован для выделения групп исследуемых. Сравнительный анализ показателей проводился при помощи критерия Манна–Уитни (U) для попарных сравнений с поправкой на множественность сравнений, для нескольких выборок – при помощи критерия Краскела–Уоллиса; различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для оценки различий числа исследуемых в группах использовался метод таблиц сопряженности и критерий хи-квадрат при уровне $p < 0,05$. Для описательной характеристики групп исследуемых применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ) [11].

Результаты

Методом кластерного анализа нами были выделены две группы больных эпилепсией с достоверными различиями по показателям моделируемой деятельности, критериями формирования которых были: величины среднего интервала выбора чисел, время выбора после ошибки и до нее, а также среднее число ошибок. Лица с лучшими показателями, детерминированными кластерным анализом, составили группу 1 (99 пациентов – «результативная» группа), остальные – группу 2 (64 пациента – «низкорезультативная» группа) (табл. 1).

Нами установлены определенные статистически значимые различия клинических характеристик групп больных эпилепсией с различной результативностью деятельности. Так, после коррекции терапии медиана ГСП в группе 1 составила 0,05, а в группе 2 – 0,20 ($U=1736$, $p=0,041$); медиана уровня когнитивных нарушений в группе 1 составила градацию «0», во группе 2 – градацию «1» ($U=1549$, $p=0,001$); отметим также, что в группе 2 преобладали пациенты с симптоматической формой эпилепсии (в группе 1 – 46% случаев, в группе 2 – 72%, критерий хи-квадрат=10,0, $p=0,0016$).

В табл. 2 представлены показатели ЭЭГ по отдельным парам отведений в группах, характеризующие взаимодействие активности модулирующих стволовых структур и корковых нейронных популяций. Как следует из табл. 2, выявлены статистически значимые различия между группами по представленным показателям, с большей мощностью тета-колебаний в обеих группах больных эпилепсией, преобладанием коэффициентов кросскорреляции и меньшим значением частоты ККФ в обеих группах больных эпилепсией и меньшим значением частоты альфа-колебаний в группе 2 больных эпилепсией.

При анализе показателей вызванных ответов, характеризующих деятельность афферентных и ассоциативных суб-

Таблица 1. Показатели результативности моделируемой деятельности в группах

Показатели	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Среднее время выбора, с*	1,1	1,0	1,3	1,3+	1,2	1,7	2,4 ⁺⁺⁺	1,9	2,5
Время после ошибки, с*	0,5	0,0	1,2	0,4+	0,0	0,9	2,5 ⁺⁺⁺	1,0	2,5
Время до ошибки, с*	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5 ⁺⁺⁺	0,2	1,1
Среднее число ошибок*	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5 ⁺⁺⁺	0,8	4,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела–Уоллиса); в данной и последующих таблицах уровень значимости ошибки (p) отражает влияние фактора «группа» на исследуемые показатели; знаком (+) отмечены статистически значимые отличия: (+) – от контрольной группы ($p < 0,05$), (++) – от первой группы больных эпилепсией ($p < 0,05$) при попарных сравнениях (для критерия Манна–Уитни)

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей ЭЭГ в группах

Показатели	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
М тета F3, мкВ ² /с ² ***	32	24	42	49+	26	72	47+	34	98
Ч альфа O1, Гц***	10,3	10,1	10,9	10,0 ⁺	9,4	10,5	9,7 ⁺⁺⁺	9,3	10,0
КК O1O2*	0,68	0,59	0,75	0,73 ⁺	0,62	0,80	0,69 ⁺	0,63	0,78
Ч ККФ O1O2, Гц***	12,0	10,9	13,7	11,0 ⁺	10,0	12,0	10,9 ⁺	9,6	12,6
КК P3O1*	0,74	0,69	0,82	0,81 ⁺	0,72	0,88	0,81 ⁺	0,72	0,86
Ч ККФ P3O1, Гц**	11,5	10,9	12,8	11,1 ⁺	10,0	12,3	10,9 ⁺	9,4	12,0

Примечание: М – мощность, Ч – частота, КК – коэффициент корреляции (тета-тета-колебания ЭЭГ vs альфа-альфа-колебания ЭЭГ); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела–Уоллиса)

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей ВП в группах

Показатели	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A P50N75 Oz, мкВ***	6,8	3,3	10,9	4,2 ⁺	2,2	7,6	3,0 ⁺⁺⁺	1,4	5,5
A N75P100 Oz, мкВ***	13,4	8,6	22,9	11,2 ⁺	7,4	17,3	8,9 ⁺⁺⁺	5,0	12,0
Л N2 в Cz, мс*	215	185	248	223 ⁺	205	247	237 ⁺⁺⁺	209	255
Л P3 в Cz, мс***	322	297	347	330 ⁺	298	360	361 ⁺⁺⁺	319	393
A N2P3 Fz, мкВ*	10,8	6,3	14,7	9,5 ⁺	6,3	14,6	8,8 ⁺⁺⁺	5,1	12,0

Примечание: А – амплитуда, Л – латентность; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела–Уоллиса)

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей моторного обеспечения деятельности в группах

Показатели	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A УНВ в Fz, мкВ**	12,2	8,1	16,9	9,7 ⁺	5,1	16,3	7,2 ⁺⁺⁺	4,0	12,4
СВ ПЗМР, мс***	190	182	209	224 ⁺	202	248	231 ⁺⁺⁺	211	266
СВ РР, мс***	281	245	300	319 ⁺	298	370	362 ⁺⁺⁺	304	441
Интервал ТТ, мс***	155	145	163	167 ⁺	154	179	173 ⁺⁺⁺	159	183

Примечание: А – амплитуда, СВ – среднее время; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела–Уоллиса)

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей вегетативного обеспечения деятельности в группах

Показатели	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
СКО, мс***	51	34	66	30 ⁺	22	42	25 ⁺	20	35
ИН, усл. ед.***	132	73	272	323 ⁺	136	636	379 ⁺	246	612
HF, мс2***	654	188	1345	281 ⁺	98	530	180 ⁺⁺⁺	69	358
LF, мс2***	588	333	1019	307 ⁺	112	532	193 ⁺⁺⁺	95	374
VLF, мс2***	234	107	319	142 ⁺	76	240	115 ⁺⁺⁺	62	201
Ve после теста, л/мин***	8,7	7,6	10,2	8,1	7,0	9,8	9,1 ⁺⁺⁺	7,7	11,1
ЧД после теста, в мин***	14,8	13,0	16,8	14,9	12,9	17,5	16,8 ⁺	13,9	19,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ (для критерия Краскела–Уоллиса)

Table 1. Performance indicators of simulated activities in groups

Parameters	Control group			Patients group 1			Patients group 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Average selection time, s*	1,1	1,0	1,3	1,3+	1,2	1,7	2,4 ⁺⁺⁺	1,9	2,5
Time after error, s*	0,5	0,0	1,2	0,4+	0,0	0,9	2,5 ⁺⁺⁺	1,0	2,5
Time before error, s*	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5 ⁺⁺⁺	0,2	1,1
Mean number of errors*	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5 ⁺⁺⁺	0,8	4,0

Note: *p<0.05; **p<0.01, ***p<0.005 (for Kruskal-Wallis H test); In this and subsequent tables, the level of significance of the error (p) reflects the influence of the "group" factor on the parameters studied; sign (+) marked statistically significant differences: (+) – from control group (p<0.05), (++) – from patients group 1 (p<0.05) in pairwise comparisons (for Mann-Whitney U-test)

Table 2. Comparative characteristics of EEG parameters in groups

Parameters	Control group			Patients group 1			Patients group 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
P theta F3, $\mu V/s2$ ^{***}	32	24	42	49 ⁺	26	72	47 ⁺	34	98
F alpha o1, Hz ^{***}	10,3	10,1	10,9	10,0 ⁺	9,4	10,5	9,7 ⁺⁺⁺	9,3	10,0
CC o1o2*	0,68	0,59	0,75	0,73 ⁺	0,62	0,80	0,69 ⁺	0,63	0,78
F CCF o1o2, Hz ^{***}	12,0	10,9	13,7	11,0 ⁺	10,0	12,0	10,9 ⁺	9,6	12,6
CC p3o1*	0,74	0,69	0,82	0,81 ⁺	0,72	0,88	0,81 ⁺	0,72	0,86
Ч CCF p3o1, Hz ^{**}	11,5	10,9	12,8	11,1 ⁺	10,0	12,3	10,9 ⁺	9,4	12,0

Note: P – power, F – frequency, CC – correlation coefficient (theta- theta -oscillations EEG vs alpha-alpha-oscillations EEG); *p<0.05; **p<0.01, ***p<0.005 (for Kruskal-Wallis H test)

Table 3. Comparative characteristics of parameters of EP in groups

Parameters	Control group			Patients group 1			Patients group 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A P50N75 Oz, μV ^{***}	6,8	3,3	10,9	4,2 ⁺	2,2	7,6	3,0 ^{+,++}	1,4	5,5
A N75P100 Oz, μV ^{***}	13,4	8,6	22,9	11,2 ⁺	7,4	17,3	8,9 ^{+,++}	5,0	12,0
L N2 в Cz, ms*	215	185	248	223 ⁺	205	247	237 ^{+,++}	209	255
L P3 в Cz, ms ^{***}	322	297	347	330 ⁺	298	360	361 ^{+,++}	319	393
A N2P3 Fz, μV *	10,8	6,3	14,7	9,5 ⁺	6,3	14,6	8,8 ^{+,++}	5,1	12,0

Note: A – amplitude, L – latency; *p<0.05; **p<0.01, ***p<0.005 (for Kruskal-Wallis H test)

Table 4. Comparative characteristics of the parameters of motor support of activities in groups

Parameters	Control group			Patients group 1			Patients group 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A CNW in Fz, μV ^{**}	12,2	8,1	16,9	9,7 ⁺	5,1	16,3	7,2 ^{+,++}	4,0	12,4
MT SVMR, ms ^{***}	190	182	209	224 ⁺	202	248	231 ^{+,++}	211	266
MT DR, ms ^{***}	281	245	300	319 ⁺	298	370	362 ^{+,++}	304	441
Interval TT, ms ^{***}	155	145	163	167 ⁺	154	179	173 ^{+,++}	159	183

Note: *p<0.05; **p<0.01, ***p<0.005 (for Kruskal-Wallis H test)

Table 5. Comparative characteristics of the parameters of vegetative support of activity in groups

Parameters	Control group			Patients group 1			Patients group 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
SD, ms ^{***}	51	34	66	30 ⁺	22	42	25 ⁺	20	35
SI, a.u. ^{***}	132	73	272	323 ⁺	136	636	379 ⁺	246	612
HF, ms ^{2***}	654	188	1345	281 ⁺	98	530	180 ^{+,++}	69	358
LF, ms ^{2***}	588	333	1019	307 ⁺	112	532	193 ^{+,++}	95	374
VLF, ms ^{2***}	234	107	319	142 ⁺	76	240	115 ^{+,++}	62	201
Ve after test, l/min ^{***}	8,7	7,6	10,2	8,1	7,0	9,8	9,1 ^{+,++}	7,7	11,1
RR after test, in min ^{***}	14,8	13,0	16,8	14,9	12,9	17,5	16,8 ⁺	13,9	19,0

Note: *p<0.05; **p<0.01, ***p<0.005 (for Kruskal-Wallis H test)

систем, установлена достоверно меньшая амплитуда ранних компонентов ЗВП, большая латентность пиков N2 и P3 и меньшая межпиковая амплитуда N2P3 P300 в группе 2 больных эпилепсией (табл. 3).

При исследовании механизмов моторного обеспечения деятельности выявлены статистически значимо меньшие значения амплитуды УНВ, а также большее время простоя и сложной сенсомоторной реакции и большая длительность междарного интервала ТТ в группе 2 больных эпилепсией (табл. 4).

При анализе показателей вегетативного обеспечения деятельности определен статистически значимо более высокий уровень ИН, меньшие значения СКО и мощности спектральных составляющих ВСР в группе 2 больных эпилепсией, в этой же группе выявлен более высокий уровень V_e после реализации теста (табл. 5).

Обсуждение

Неоднородность группы больных эпилепсией по показателям результативности деятельности связана с клиническими особенностями заболевания; при этом пациенты из низкорезультативного кластера характеризуются более неблагоприятным течением заболевания с большей частотой ГСП после коррекции терапии и более высоким уровнем когнитивных расстройств. Различия результативности деятельности у больных эпилепсией связаны как с темпом реализуемой деятельности, так и контролем над ошибками. Одним из факторов полученных различий может быть преобладание в группе 2 пациентов с симптоматическим формами эпилепсии. Особенности заболеваний в обеих группах, по-видимому, определяют характер обеспечения моделируемой деятельности и специфику ее системной организации.

Сравнительный анализ механизмов обеспечения моделируемой деятельности демонстрирует усиление синхронизирующих влияний по данным спектрального анализа ЭЭГ, замедление средней частоты альфа-колебаний, характеризующей преобладание механизмов непродуктивной активации [12], а также снижение частоты ККФ и увеличение коэффициента корреляции ККФ ЭЭГ в группе больных эпилепсией. Это является отражением более высокого уровня патологической синхронизации ЭЭГ сигнала и большей напряженности функционирования церебральных механизмов [13]. Показатели экзогенных и когнитивных ВП в низкорезультативной группе больных демонстрируют снижение мощности специфической

зрительной афферентации, что связано как с усилением активности ингибирующих корковых механизмов, так и с побочным эффектом антиконвульсантов. Установленное в этой же группе больных увеличение длительности реализации корковых механизмов идентификации и принятия решения в отношении стимула со снижением мощности биоэлектrogenеза в ассоциативных зонах коры ассоциировано с более высоким уровнем когнитивных нарушений [14]. Механизмы моторного обеспечения деятельности в низкорезультативной группе больных эпилепсией демонстрируют снижение активации коры головного мозга при реализации феномена готовности к моторной реакции, что ассоциируется с замедлением темпа простых и сложных сенсомоторных реакций [15]. Вегетативное обеспечение деятельности в данной группе характеризуется снижением ВСР, что отражает преобладание активности стресс-реализующих механизмов [16], а также уменьшением мощности спектральных составляющих ВСР, что с позиции информационно-регуляторной концепции [17] характеризует недостаточную динамичность включения иерархически организованных центров вегетативного обеспечения в моделируемую деятельность. Высокий уровень активности дыхательных эффекторов после когнитивной нагрузки в группе 2 больных эпилепсией также ассоциирован с функционированием стресс-реализующих механизмов.

Таким образом, специфика механизмов обеспечения результативности моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией тесно связана с клиническими характеристиками заболевания. При этом недостаточная результативность деятельности у больных эпилепсией обусловлена сниженной активностью специфических афферентных, ассоциативных субсистем и механизмов моторного обеспечения деятельности, она сочетается с избыточной активностью неспецифических стресс-реализующих механизмов. Все это определяет увеличение физиологической стоимости деятельности и, следовательно, уменьшение ее эффективности. Можно предположить, что низкая эффективность моделируемой целенаправленной деятельности отражает недостаточность социальной адаптации пациентов и характеризуется вышеописанной спецификой системной организации механизмов поведения в данной группе. Интегративный подход к изучению механизмов целенаправленной деятельности пациентов с эпилепсией имеет большое значение для проведения как диагностических, так и реабилитационных мероприятий.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем: избранные труды. М.: Медицина. 1998; 397 с.
2. Салтыков А.Б. Функциональные системы в медицине. М.: МИА, 2013. 208 с.
3. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 112 с.
4. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*. 2012; 53: 771-778. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x PMID: 22533642.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с.
6. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on

References

1. Anokhin P.K. Kibernetika funkcional'nyh sistem: izbrannye trudy [The cybernetics of functional systems: selected works]. Moscow: Meditsina. 1998; 397 p. (In Russ.)
2. Saltykov A.B. Funkcional'nye sistemy v medicine [Functional systems in medicine]. Moscow: MIA. 2013; 208 p. (In Russ.)
3. Sudakov K.V., Umryukhin P.E. Sistemnye mekhanizmy emotsional'nogo stressa [System mechanisms of emotional stress]. Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 112 p. (In Russ.)
4. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*. 2012; 53: 771-778. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x PMID: 22533642.
5. Karlov V.A. Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei [Epilepsy in children and adults, men and women: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina. 2010; 720 p. (In Russ.)

- Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-685. PMID: 20196795 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
7. Мантрова Н.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: Нейрософт. 2007; 216 с.
8. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: МИА. 2010; 405 с.
9. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново: ПресСто. 2011; 532 с.
10. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65-86.
11. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К. и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: Южный Урал. 2004; 208 с.
12. Белоусова Л.В., Разумникова О.М., Вольф Н.В. Возрастные особенности связи интеллекта и характеристик ЭЭГ. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2015; 6: 699-706. DOI: 10.7868/S0044467715060040 PMID: 26841657.
13. Birca A., Lassonde M, Lippe S. et al. Enhanced EEG connectivity in children with febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2015; 110: 32-38. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.11.008 PMID:25616453.
14. Geller A.M., Hudnell H.K., Vaughn B.V. et al. Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Documenta ophthalmologica. Adv. Ophthalmol.* 2005; 110: 121-131. DOI: 10.1007/s10633-005-7350-0 PMID: 16249963
15. Rektor I., Brazdil M., Nestril I. et al. Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 26: 1371-1380. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05713.x PMID: 17767513
16. Мартынов И.Д., Флейшман А.Н. Variability ритма сердца у больных с нейрогенными обмороками. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, Клиническая медицина*. 2014; 12 (2): 25-29.
17. Пшеничкова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В кн.: Крыжановский Г.Н. (ред.) *Дизрегуляторная патология*. М.: Медицина, 2002. P. 307-324.
6. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-685. PMID: 20196795 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
7. Mantrova N.N. Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoy i psikhologicheskoy diagnostike. [Manual of psychophysiological and psychological diagnosis]. Ivanovo:Neurosoft. 2007; 216 p. (In Russ.)
8. Zenkov L.R. Klinicheskaya epileptologiya (s elementami neurofiziologii) [Clinical epileptology (with elements of neurophysiology)]. Moscow:MIA Publ. 2010; 405 p. (In Russ.)
9. Gnezditskiy V.V., Koropina O.S. Atlas po vyzvannym potentsialam mozga [Atlas of evoked potentials]. Ivanovo: PresSto. 2011; 532 p. (In Russ.)
10. Baevskiy R.M. [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines)]. *Bulletin of arrhythmology*. 2001; 24: 65-86. (In Russ.)
11. Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K. et al. [Guidelines for solving medical-biological problems using Statistica 10.0 program]. *Orenburg: Yuzhnyi Ural*. 2004; 208 p. (In Russ.)
12. Belousova L.V., Razumnikova O.M., Vol'f N.V. [Age features of correlation of intelligence and EEG characteristics]. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2015; 65 (6): 699-706. DOI: 10.7868/S0044467715060040 PMID: 26841657 (In Russ.)
13. Birca A., Lassonde M, Lippe S. et al. Enhanced EEG connectivity in children with febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2015; 110: 32-38. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.11.008 PMID:25616453.
14. Geller A.M., Hudnell H.K., Vaughn B.V. et al. Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Documenta ophthalmologica. Adv. Ophthalmol.* 2005; 110: 121-131. DOI: 10.1007/s10633-005-7350-0 PMID: 16249963.
15. Rektor I., Brazdil M., Nestril I. et al. Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2007; 26: 1371-1380. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05713.x PMID: 17767513.
16. Martynov I.D., Flejshman A.N. [Heart rate variability in patients with neurogenic syncope]. *Bulletin of Novosibirsk State University. Series. Biology, Clinical Medicine*. 2014; 12 (2): 25-29. (In Russ.)
17. Pshennikova M.G. Pshennikova M.G. [Stress: the regulatory system and resistance to stress. In: Kryzhanovskii G.N., (eds.) *Dysregulation pathology*]. Moscow: Meditsina. 2002; 307-324. (In Russ.)

Информация об авторах: Зорин Роман Александрович – к.м.н., асс. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ. 390000, Рязань, ул. Полонского, д. 13, 3 этаж. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru;
Жаднов В.А. – зав. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, Рязань, Россия;
Лапкин М.М. – зав. каф. нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, Рязань, Россия;
Куликова Н.А. – доц. каф. нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ МЗ РФ, Рязань, Россия.

Information about the authors: Roman A. Zorin, PhD, Teaching Assistant at the Division of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia, ul. Polonskogo 13, Ryazan, 390000 Russia. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru;
Vladimir A. Zhadnov, Dr. Sci (Med.), Prof., Head of the Division of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia;
Mikhail M. Lapkin, Dr. Sci (Med.), Prof., Head of the Division of Normal Physiology with the course of psychophysiology, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia;
Natal'ya A. Kulikova, PhD, Associate Professor of the Division of Normal Physiology with the course of psychophysiology, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia.

Применение мезенхимальных стволовых клеток при атрофии зрительных нервов у больных рассеянным склерозом: пилотное исследование

Г.Н. Бисага¹, А.В. Коваленко¹, Г.Е. Исаева¹, И.Ю. Коваленко¹, А.В. Новицкий², И.В. Литвиненко¹

¹ФГБ ВО УВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Клеточная терапия рассеянного склероза рассматривается в настоящее время как один из наиболее перспективных вариантов лечения при данном тяжелом заболевании нервной системы.

Материалы и методы. Двум пациентам с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (PPPC), осложненным частичной атрофией зрительных нервов (АЗН) вследствие двустороннего ретробульбарного неврита, проведено лечение с использованием аутологических мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК). МСК были получены при помощи аспирационной биопсии костного мозга с последующим их выделением, культивированием и криохраниением. Введение МСК проводили в соответствии с разработанным протоколом путем короткой внутривенной инфузии в ресуспендирующем растворе 5% глюкозы с добавлением 10% аутоыворотки в количестве $2,0 \times 10^6$ /кг массы тела в сочетании с локальным парабульбарным введением МСК в количестве 10×10^6 1 раз в месяц в течение 4 месяцев. Контрольную группу составили два пациента с PPPC с частичной АЗН, имевшие такие же возраст и тяжесть заболевания, которые получали стандартную терапию (метаболическую и глюкокортикоидную).

Результаты. Неврологическое и нейроофтальмологическое обследования проведены до и спустя 6 месяцев после лечения. В проведенном пилотном исследовании установлена безопасность разработанного протокола лечения МСК и, согласно предварительным данным, умеренная клиническая эффективность терапии у некурабельных больных с PPPC с АЗН.

Заключение. Полученные данные позволяют расширить программу клинических исследований клеточной терапии при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, зрительный нерв, атрофия, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация, демиелинизация, дегенерация.

Для цитирования: Бисага Г.Н., Коваленко А.В., Исаева Г.Е. и др. Применение мезенхимальных стволовых клеток при атрофии зрительных нервов у больных рассеянным склерозом: пилотное исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.4

The use of mesenchymal stem cells in optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis: A pilot study

Gennadiy N. Bisaga¹, Anzhelika V. Kovalenko¹, Galina E. Isaeva¹, Igor' Yu. Kovalenko¹, Andrey V. Novitsky², Igor' V. Litvinenko¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Clinical Hospital no. 122, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Introduction. Cellular therapy of multiple sclerosis is currently considered to be one of the most promising treatment alternatives for this severe pathology of the nervous system.

Materials and methods. Two patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) complicated by partial optic nerve atrophy (ONA) caused by bilateral retrobulbar optic neuritis received treatment using autologous multipotent mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs were derived by bone marrow aspiration/biopsy followed by isolation, culturing, and cryostorage. MSCs were administered in compliance with the developed protocol by short-term intravenous infusion of resuspension solution of 5% glucose supplemented with 10% autoserum at a dose of 2.0×10^6 /kg body weight in combination with local parabolbar administration of MSCs at a dose of 10×10^6 once per month during 4 months. The control group consisted of 2 patients of the same age with RRMS with partial ONA of the same severity who received background (metabolic and glucocorticoid) therapy.

Results. Neurological and neuro-ophthalmological examination was carried out before and 6 months after treatment. The pilot study performed demonstrated that the elaborated protocol for MSC therapy is safe and, according to the preliminary data, therapy was characterized by moderate clinical effectiveness in incurable patients with RRMS and ONA.

Conclusions. The findings make it possible to broaden the range of clinical studies focused on cellular therapy for multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, optic nerve, atrophy, mesenchymal stem cells, transplantation, demyelination, degeneration.

For citation: Bisaga G.N., Kovalenko A.V., Isaeva G.E. et al. [The use of mesenchymal stem cells in optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis: A pilot study]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 29–35. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.4

Введение

Рассеянный склероз (РС) – воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание, поражающее преимущественно молодых лиц (в возрасте 20–40 лет) и приводящее к постепенной инвалидизации. РС встречается с частотой 30–70 случаев на 100 тыс. населения в России, максимальная его частота отмечена в Северо-Западном регионе страны. Поэтому, помимо медицинской, заболевание имеет существенную социально-экономическую значимость [1, 2].

Одной из наиболее важных причин инвалидизации при РС является нарушение зрения с атрофией зрительных нервов (АЗН), которое возникает вследствие воспалительной демиелинизации и дегенеративного повреждения аксонов, обусловленного действием комплекса различных факторов [3, 4]. Эффективных методов лечения АЗН, развившейся вследствие перенесенного ретроульбарного неврита (РБН), нет. Данное обстоятельство обусловлено тем, что большое количество лекарственных средств предложено для лечения воспалительного процесса, а препаратов, обладающих доказанной способностью эффективно тормозить повреждение аксонов, а тем более оказывать регенеративное действие на них, в настоящее время не существует [4, 5].

Одним из перспективных и патогенетически направленных методов лечения нейродегенеративных заболеваний, включая РС, является трансплантация аутологичных полипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих доказанным трофическим и репаративным потенциалом [6–8]. Однако при системном введении МСК убедительных данных о положительном воздействии терапии на зрительные функции не получено [6, 8], вероятно, вследствие недостаточной концентрации МСК в структурах зрительной системы. Данные об эффективности и переносимости сочетанного локального и системного применения МСК при таком некурабельном осложнении РС, как АЗН, отсутствуют, что позволило инициировать настоящее исследование.

Цель исследования – оценить безопасность, переносимость и эффективность терапии аутологичными МСК при их сочетанном введении больным с АЗН, обусловленной воспалительно-нейродегенеративным процессом при РС.

Материалы и методы

Всего обследовано четверо пациентов с достоверным диагнозом РППС по критериям McDonald [9], находившихся в стадии ремиссии и имевших некурабельную АЗН вследствие двустороннего РБН (табл. 1).

Все пациенты получали лечение одним из стандартных иммуномодулирующих препаратов I линии (глатирамером ацетата 20 мг подкожно ежедневно, интерфероном бета-1a 30 мкг внутримышечно 1 раз в неделю или интерфероном бета-1b 8 млн МЕ подкожно через день) не менее 12 мес и

находились в состоянии ремиссии на протяжении не менее 2 мес до включения в исследование. При обострении РС все пациенты в прошлом получали повторные курсы кортикостероидной терапии метилпреднизолоном внутривенно капельно в дозе 3–5 г. Критерием включения пациентов в исследование была некурабельность АЗН, проявляющаяся отсутствием в течение одного и более лет клинического эффекта на зрительные функции от проводимой вышеупомянутой стандартной терапии. Степень тяжести заболевания оценивали по шкале инвалидизации EDSS Kurtzke (1983) [10].

Протокол исследования одобрен этическим комитетом и ученым советом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Аутологичные МСК получены при помощи аспирационной биопсии костного мозга в количестве 80–100 мл. В условиях сертифицированной лаборатории ООО «Транстехнологии» было произведено их выделение, культивирование и криохранилище [6]. Обратное введение МСК проводили в соответствии с разработанным протоколом путем короткой внутривенной инфузии МСК в ресуспенсирующем растворе 5% глюкозы с добавлением 10% аутосыворотки в количестве $2,0 \times 10^6$ /кг

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с РС и оптическим невритом в анамнезе (двухсторонним)

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	№1	№2	№3	№4
Пациенты с РС	№1	№2	№3	№4
Пол	ж	м	ж	м
Возраст, лет	27	32	25	27
Длительность заболевания РС, лет	14	5	7	5
EDSS, баллы	4	3,5	3,5	4
Скорость прогрессирования РС ¹	0,3	0,7	0,5	0,8

Примечание: ¹ скорость прогрессирования процесса в относительных единицах рассчитывали как соотношение тяжести заболевания по Kurtzke (1983) (в баллах) к его длительности (число лет).

Table 1. Characteristics of the examined patients with MS and optic neuritis in the anamnesis (bilateral)

Characteristics	Main group		Control group	
	№1	№2	№3	№4
Patients with MS	№1	№2	№3	№4
Sex	female	male	female	male
Age (years)	27	32	25	27
Disease duration of MS (years)	14	5	7	5
EDSS score	4	3,5	3,5	4
Rate of MS progression ¹	0,3	0,7	0,5	0,8

Note: ¹ – The rate of progression in relative units was calculated as the ratio of the severity of the disease according to Kurtzke (1983) (in points) to its duration (number of years).

массы тела в сочетании с локальным парабульбарным введением МСК в количестве 10×10^6 клеток с частотой 1 раз в месяц в течение 4 мес.

Подробное нейроофтальмологическое обследование всех пациентов включало: визометрию (по таблице Д.А. Сивцева); офтальмоскопию; оценку толщины слоя нервных волокон сетчатки диска зрительного нерва (СНВС ДЗН) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе ОКТ «RTVue 100-2» (программы EMM-5 и RNFL 3,45); кинетическую и статическую периметрию. Кинетическую периметрию проводили по стандартной методике на приборе ПРП-60 на белый объект размером 5 мм для оценки периферических границ и поиска относительных и абсолютных скотом, а также на цветные объекты (синий, красный, зеленый) для цветовой периметрии. Статическую периметрию выполняли по стандартным методикам на компьютерном анализаторе зрения «Humphrey» («Carl Zeiss Meditec», Германия), пороговый тест 24-2. При анализе функциональных изменений учитывали основные периметрические индексы: среднее отклонение светочувствительности сетчатки (индекс MD) и паттерн стандартное отклонение (PSD).

Для оценки зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на реверсивный шахматный паттерн использовали многофункциональный компьютерный комплекс «Нейро-МВП» («НейроСофт», Иваново), с одноканальным методом регистрации ЗВП по международной схеме 10–20, с последующим анализом показателей латентности, амплитуды и формы пика P_{100} ЗВП.

Для оценки контрастной чувствительности использовали компьютерный вариант визоконтрастометрии (ВКМ) по стандартной методике и бинокулярный низкоконтрастный тест Слоан (LCSLC – Precision Vision, laSalle, IL) с использованием E-таблиц с уровнем контраста 100%, 2,5%, 1,25%. Обследование проводили после полной коррекции остроты зрения для дали на расстоянии 2 м от глаз пациента.

Результаты

Внутривенные инфузии и парабульбарные инъекции аутологичных МСК переносились пациентами удовлетворительно, без системных побочных эффектов. Местные реакции после парабульбарных инъекций в виде умеренной болезненности и гиперемии сохранялись до 3 сут.

У пациентки № 1 из основной группы при первичном осмотре в 2008 г. острота зрения была равна 1,0/1,0; периферические поля зрения на белый объект – норма, на цвета (красный, зеленый) концентрически сужены на обоих глазах. Офтальмоскопия: побледнение височных половин ДЗН обоих глаз. ОКТ: средняя толщина СНВС – 64 микрон на правом глазу (oculus dextra – OD) и 65 микрон на левом глазу (oculus sinistra – OS), макулярный объем 5,8 мм³ и 5,6 мм³ соответственно. ВКМ: снижение контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот на 15%. Проба Слоан: 57–7–0 (количество прочитанных знаков). Проводимое пациентке лечение, включавшее внутривенные иммуноглобулины, лаквинимод, а также иммуносупрессивный препарат митоксантрон, не оказало стойкого тормозящего эффекта в отношении обострений заболевания. В 2009 г. развился двухсторонний РБН со снижением остроты зрения до 0,3 (OD) и 0,5 (OS). Повторные курсы (с интервалом в 2–3 мес) метилпредни-

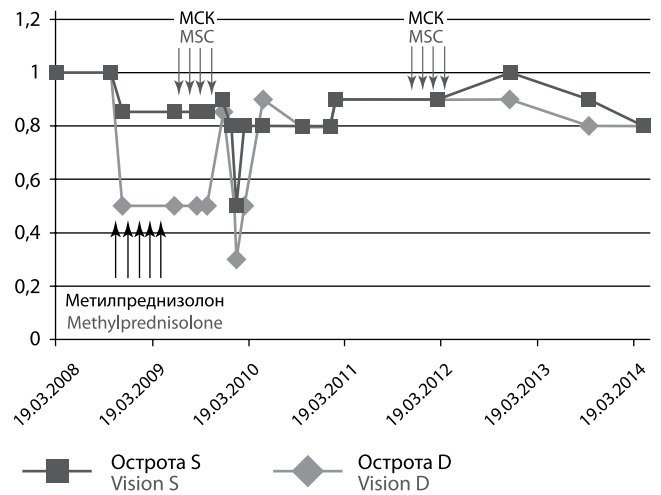


Рис. 1. Динамика изменения остроты зрения у больной № 1. Стрелки, направленные вверх, – пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг № 3); стрелки, направленные вниз, – введение МСК

Fig. 1. The dynamics of evolution of visual acuity in female patient no. 1. Upward arrows denote pulse methylprednisolone therapy (1000 mg no. 3); downward arrows denote administration of MSCs

зола по 3–5 г внутривенно капельно 5 раз в течение года не привели к изменению остроты зрения.

Спустя 3 мес после последнего курса метилпреднизолона проведено лечение МСК, после которого постепенно за 6 мес острота зрения на оба глаза повысилась до 0,8 (рис. 1), средняя толщина СНВС – до 69 микрон OD (что на 5 микрон больше, чем при исследовании до терапии МСК) и 74 микрон OS (увеличение на 9 микрон), макулярный объем также увеличился до 5,79 (OD) и 6,68 мм³ (OS). ВКМ: повышение контрастной чувствительности во всех диапазонах пространственных частот на 10–20%. Проба Слоан: 59–21–0 (количество прочитанных знаков) (табл. 2–4).

В дальнейшем в течение 2 лет положительные сдвиги исследуемых параметров сохранялись с продолжающимся незначительным повышением остроты зрения до 0,9, несмотря на кратковременное, в течение 3 нед снижение остроты зрения до 0,3/0,5 на оба глаза во время обострения заболевания, которое было эффективно купировано введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3,0 г (рис. 1). Необходимо подчеркнуть, что предыдущие (до курса МСК) многократные введения метилпреднизолона не оказывали никакого позитивного действия на зрительные функции. Восстановление чувствительности к метилпреднизолону можно объяснить иммуномодулирующими и трофическими свойствами МСК [5].

Повторный курс терапии МСК пациентке был проведен в 2012 г. До терапии МСК острота зрения – 0,9/0,9, после – 0,9/1,0 (рис. 1); проба Слоан: 55–20–10 (до терапии МСК) и 59–25–11 (6 мес спустя). Периферические поля зрения – в норме, оценка центральных полей зрения по программе Humphrey 24-2 выявила положительную динамику: до терапии МСК MD (–) 6,96 дБ справа, (–) 6,34 дБ слева; после терапии: MD (–) 5,29 дБ и MD (–) 3,81 дБ соответственно. ЗВП на шахматный паттерн также выявили улучшение проведения слева (в среднем на 9%): до лечения – латентность пика P_{100} 163 (OD) и 165 мс (OS), через 6 мес – P_{100} 161 (OD) и 145 мс (OS). Средняя толщина СНВС ДЗН существенно не изменилась (табл. 3). EDSS уменьшился

Таблица 2. Динамика основных офтальмологических и неврологических показателей у пациентов до и после терапии МСК

Метод исследования		Основная группа				Контрольная группа			
		№ 1		№ 2		№ 3		№ 4	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Визометрия по таблице Д.А. Сивцева (острота зрения с коррекцией)	OD	0,3	0,8	0,1	0,1	0,02	0,02	0,2	0,3
	OS	0,5	0,8	0,2	0,2	1,0	1,0	0,7	0,8
Кинетическая периметрия на белый объект (сумма 8 меридианов)	OD	548	548	455	500	360	360	550	550
	OS	550	550	460	510	550	550	550	550
Периметрия на красный цвет (сумма 8 меридианов)	OD	120	260	260	400	0	0	80	85
	OS	175	220	280	400	220	220	90	90
Статическая периметрия (MD/PSD)	OD	6,96/4,03	5,29/3,8	16,2/15	8,58/8,73	27,5/6,9	26/7,1	17,2/11,7	4,6/2,3
	OS	6,34/4,41	3,81/1,92	6,2/4,8	5,92/3,56	2,15/1,83	2,34/1,5	10,7/8,3	5,27/4,27
Визоконтрастометрия, снижение: 1 – на низких частотах, 2 – средних частотах, 3 – высоких частотах (% от среднестатистической нормы)		20	10	60	60	60	60	50	50
	OD	10	0	40	40	50	50	40	20
		40	0	95	90	100	100	80	60
		30	15	25	20	20	25	60	60
	OS	5	0	20	10	0	10	25	20
	25	0	65	40	0	0	20	20	
Низкоконтрастный тест Слоан (колич. прочитанных знаков)	OU	57–7–0	59-21-0	20-0-0	24-0-0	60-55-45	60-50-40	20-0-0	50-20-0
EDSS (баллов)		4	3,5	3,5	3	3,5	3,5	4	4

Примечание: выделены положительные изменения, которые существенно чаще и в большей степени обнаружены в основной группе.

Table 2. Dynamics of the main ophthalmologic and neurological characteristics in patients before and after MSC therapy

Research method		Main group				Control group			
		№ 1		№ 2		№ 3		№ 4	
		before	after	before	after	before	after	before	after
Visometry according to the table Sivtsev (visual acuity with correction)	OD	0,3	0,8	0,1	0,1	0,02	0,02	0,2	0,3
	OS	0,5	0,8	0,2	0,2	1,0	1,0	0,7	0,8
Kinetic perimetry for white object (the sum of 8 meridians)	OD	548	548	455	500	360	360	550	550
	OS	550	550	460	510	550	550	550	550
Kinetic perimetry for red object (the sum of 8 meridians)	OD	120	260	260	400	0	0	80	85
	OS	175	220	280	400	220	220	90	90
Static perimetry (MD/PSD)	OD	6,96/4,03	5,29/3,8	16,2/15	8,58/8,73	27,5/6,9	26/7,1	17,2/11,7	4,6/2,3
	OS	6,34/4,41	3,81/1,92	6,2/4,8	5,92/3,56	2,15/1,83	2,34/1,5	10,7/8,3	5,27/4,27
Visocontrastometry, decrease: 1 – at low frequencies, 2 – medium frequencies, 3 – high frequencies (% of the average rate)		20	10	60	60	60	60	50	50
	OD	10	0	40	40	50	50	40	20
		40	0	95	90	100	100	80	60
		30	15	25	20	20	25	60	60
	OS	5	0	20	10	0	10	25	20
	25	0	65	40	0	0	20	20	
Low contrast Sloan letter chart (number of read signs)	OU	57–7–0	59-21-0	20-0-0	24-0-0	60-55-45	60-50-40	20-0-0	50-20-0
EDSS score		4	3,5	3,5	3	3,5	3,5	4	4

Note: Positive changes have been marked, which are more often and increasingly found in the main group.

на 0,5 балла. Указанные положительные сдвиги остроты зрения сохранялись в течение года после 2-го курса МСК. В дальнейшем отмечено незначительное постепенное снижение остроты зрения до 0,8 на оба глаза (рис. 1).

Пациент № 2 основной группы в 2007–2008 гг. перенес повторные эпизоды двустороннего РБН. В 2008 г. установлен

диагноз РППС, получал стандартную терапию без эффекта. Острота зрения при первичном осмотре в 2013 г. – 0,1 (OD) и 0,2 (OS). После терапии МСК пациент отмечал субъективное увеличение четкости и контрастности зрения, стал лучше различать цвета, появилась возможность пользоваться сотовым телефоном, хотя острота зрения существенно не изменилась: 0,1 (OD) и 0,2 (OS). Периферические поля зрения

Таблица 3. Показатели ОКТ в основной и контрольной группах до и после терапии

Показатели	Основная группа				Контрольная группа				
		№ 1		№ 2		№ 3		№ 4	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Объем макулы (мм ³)	OD	5,88	5,79	4,86	4,7	5,84	5,6	5,9	5,9
	OS	5,69	6,68	4,29	4,78	7,0	6,9	5,9	6,0
Перипапиллярная толщина СНВС (мкм)									
Средняя толщина СНВС (мкм)	OD	71	69	77	76	54	40	65	62
	OS	64	74	87	86	83	84	64	63

Примечание: выделены положительные изменения; они чаще и в большей степени обнаружены в основной группе.

Table 3. OCT parameters in the main and control groups before and after therapy

Parameters	Main group				Control group				
		№ 1		№ 2		№ 3		№ 4	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Macular volume (mm ³)	OD	5,88	5,79	4,86	4,7	5,84	5,6	5,9	5,9
	OS	5,69	6,68	4,29	4,78	7,0	6,9	5,9	6,0
Peripapillary thickness CHVC (μm)									
Average thickness CHVC (μm)	OD	71	69	77	76	54	40	65	62
		64	74	87	86	83	84	64	63

Note: Positive changes have been marked, which are more often and increasingly found in the main group

Таблица 4. Электрофизиологические показатели основной и контрольной групп до и после терапии

Показатели	Основная группа				Контрольная группа				
		№ 1		№ 2		№ 1		№ 2	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Зрительные вызванные потенциалы на шахматный паттерн									
Латентность P ₁₀₀ (мс)	OD	163	161	156	149	178	170	149	135
	OS	165	145	127	125	100	122	127	130

Примечание: выделены положительные изменения, они чаще и в большей степени обнаружены в основной группе

Table 4. Electrophysiological parameters in the main and control groups before and after therapy

Parameters	Main group				Control group				
		№ 1		№ 2		№ 1		№ 2	
		before	after	before	after	before	after	before	after
Visual evoked potentials to chess pattern									
P ₁₀₀ Latency (ms)	OD	163	161	156	149	178	170	149	135
	OS	165	145	127	125	100	122	127	130

Note: Positive changes have been marked, which are more often and increasingly found in the main group

на белый объект – концентрически сужены с наличием центральной абсолютной скотомы. Тем не менее после лечения МСК отмечено повышение контрастной чувствительности в диапазоне высоких пространственных частот на 20–25%, а также уменьшение размеров центральной скотомы: до лечения МСК справа – 95 (сумма угловых градусов по 8 меридианам), после – 55, слева – 40 и 25 соответственно; отмечено также расширение поля зрения на красный цвет (оба глаза). ЗВП на реверсивный шахматный паттерн на стимулы 24' и 52' выявили увеличение латентности пика P₁₀₀ до 156 (OD) и 127 мс (OS). ОКТ: средняя толщина СНВС практически не изменилась (табл. 2). Степень тяжести по шкале EDSS уменьшилась на 0,5 балла (табл. 2–4).

Пациентка № 3 контрольной группы в 2007 г. перенесла РБН правого глаза. В 2013 г. острота зрения – 0,02 (OD) и 1,0 (OS); периферические поля зрения на белый объект: справа – центральная скотома, размеры 85 (сумма по 8 меридианам), с сужением в носовом квадранте до 25° от точки фиксации с носовой стороны; слева – норма. Офтальмоскопия: признаки частичной АЗН (побледнение ДЗН справа). ОКТ: средняя толщина СНВС 54 (OD) и 83 микрон (OS) (норма более 90 микрон), макулярный объем 5,84 мм³ и 7,0 мм³ соответственно (норма более 6,9 мм³). ВКМ: снижение контрастной чувствительности во всем диапазоне пространственных частот при исследовании правого глаза, слева – только в диапазоне низких пространствен-

ных частот на 20%. В 2008 г. установлен диагноз РРРС, прошла курс стандартной терапии (метилпреднизолон, интерферон бета-1а). Через год: средняя толщина СНВС – 40 (OD) и 84 микрон (OS), макулярный объем 5,6 мм³ и 6,9 мм³ соответственно, остальные показатели без динамики (табл. 2–4).

Пациент № 4 контрольной группы перенес повторные РБН в 2005 г.: в 2010 г. – левый глаз, в 2012 г. – правый. В 2009 г. установлен диагноз РРРС, получал стандартную терапию (метилпреднизолон, метаболическую). Обследован в 2012 г.: острота зрения – 0,2 (OD) и 0,7 (OS), периферические поля зрения на белый объект – норма с обеих сторон, скотом не выявлено. Офтальмоскопия: монотонность, побледнение ДЗН. ОКТ: средняя толщина СНВС – 65 (OD) и 64 микрон (OS), макулярный объем – 5,95 мм³ и 5,86 мм³ соответственно. ВКМ: снижение контрастной чувствительности во всем диапазоне пространственных частот на оба глаза до 50%. Через год показатели неврологического осмотра (EDSS 4,0 балла) не изменились. При нейроофтальмологическом осмотре острота зрения, контрастная чувствительность, световая чувствительность несколько повысились, однако обращает внимание отрицательная динамика при проведении метода ОКТ – средняя толщина СНВС 62/63 микрон (OD/OS), что может свидетельствовать об аксонопатии, при этом макулярный объем практически не изменился – 5,9 мм³ и 6,0 мм³ соответственно (табл. 2–4).

Обсуждение

Таким образом, в настоящем пилотном исследовании лечение РС с помощью системного и местного введения МСК пациентам основной группы улучшило зрительные функции (по объективным данным) и снизило выраженность неврологической симптоматики и степени инвалидизации на 0,5 балла (по шкале EDSS). В то же время постепенное легкое снижение остроты зрения через год после прекращения лечения МСК у первой пациентки, а также постепенное ухудшение показателей ОКТ у всех пациентов свидетельствуют о продолжающемся снижении толщины СНВ ДЗН в большинстве секторов сетчатки, несмотря на проведение лечения, что, очевидно, отражает сохранение в целом воспалительного и нейродегенеративного процессов в ЦНС. При этом снижении толщины сетчатки при лечении МСК (в основной группе) было выражено в несколько меньшей степени, чем в контрольной группе, однако данные результаты не являются окончательными ввиду ограниченной выборки пациентов. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что трофическое и иммуномодулирующее действие МСК при неполном подавлении воспаления не может остановить текущий процесс нейродегенерации.

Патогенез РС складывается из комплекса аутоиммунных реакций, приводящих к инициации воспаления, направленного против антигенов ЦНС. В то время как обострение РС является результатом активного воспаления, в основе прогрессирования заболевания лежат процессы нейродегенерации. В настоящее время очевидно, что утрата нейронов и их отростков опосредуется многими механизмами, возникающая и продолжаясь даже при отсутствии активного воспаления, однако воспаление сохраняет свое ведущее значение в инициации и поддержании нейродегенерации [1, 2].

Современные методики МРТ и тонкие патоморфологические исследования показали, что как очаговые, так и

диффузные повреждения ЦНС при РС отмечаются уже на ранних этапах болезни. Это приводит к повреждению большого числа аксонов, включая аксоны зрительного нерва, даже при отсутствии ретробульбарного неврита [1, 4]. Терапия РС в идеале, помимо воздействия на воспалительный процесс, должна защитить оставшиеся жизнеспособные клетки, а также увеличить регенераторную способность клеток или полностью заменить поврежденные клетки [5, 6]. Большинство современных методов лечения направлены на подавление воспаления, хотя именно процессы нейрорепротекции и регенерации являются самым желаемым результатом лечения РС [5].

Одним из перспективных и патогенетически обоснованных подходов к лечению РС и других патологий нервной системы признается аутологичная трансплантация МСК. Преимуществом терапии аутологичными МСК является доступность клеточного материала, возможность многократного рекультивирования клеток в условиях *in vitro* без потери биологических свойств, отсутствие риска онкогенеза, упразднение множества этических ограничений [4]. У истоков формирования учения, подтверждающего теорию гистогенеза на основе принципа последовательной дифференцировки клеточных элементов от исходной (стволовой клетки) к дефинитивным клеточным формам, стоял выдающийся русский гистолог А.А. Максимов – автор унитарной теории кроветворения (1906–1908 гг.). В 1960-е гг. в России биологи А. Фриденштейн и И. Чертков открыли в костном мозге МСК, обладающие уникальной регенерационной способностью [7]. МСК могут способствовать восстановлению поврежденной ЦНС, вероятнее всего, посредством гуморального влияния за счет высвобождения множества трофических факторов и биологически активных веществ. Кроме того, МСК обладают также селективным иммуносупрессивным эффектом, подавляя активность аутореактивных Т-лимфоцитов, сенсibilизированных против собственного миелина. Все это определяет прочный теоретический фундамент для применения МСК в терапевтических целях [7].

В настоящее время в странах Европы, Австралии и Канаде завершается многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы МСК при РРРС, в котором предварительно получены достоверные положительные результаты [8]. Однако в этом исследовании эффекты на зрительную систему не описаны, вероятнее всего потому, что оно не предусматривало местного применения МСК при РС и АЗН.

Возможность применения МСК при РС представляется весьма перспективной, т.к. у 65–78% больных РС выявляются симптомы нарушения зрительных функций: снижение остроты зрения одного или обоих глаз, изменение полей зрения, появление скотом, нечеткость изображения предметов, потеря яркости видения, искажение цветов, нарушение контрастности [3, 4]. Одно лишь системное введение МСК может не позволить создать достаточную концентрацию клеток в зрительном нерве ввиду наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поэтому дополнительное парабульбарное введение с учетом возможного частичного повреждения ГЭБ при РС, вероятно, способствовало существенному улучшению зрительных функций у первой пациентки. Положительные, но менее однозначные результаты во втором случае требуют расширения группы пациентов, получающих лечение МСК по разработанной схеме. Таким образом, наш опыт свидетельствует, что сочетанное (локальное и системное) применение

МСК у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС, осложненным РБН и АЗН, является безопасным и характеризуется хорошей переносимостью. Побочные эффекты, исключая легкие кратковременные местные реакции, обусловленные парабулбарным введением МСК, отсутствовали как непосредственно в ближайший период после введения клеточного материала, так и после завершения всего

курса лечения. Для определения клинической эффективности данного метода лечения требуются дальнейшие исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины с участием достаточного числа пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. и др. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу. СПб. 2015. 104 с.
2. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 269 с.
3. Коваленко А.В., Бисага Г.Н., Гайкова О.Н. и др. Патоморфологические изменения зрительного нерва и хиазмы при рассеянном склерозе. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 3: 126–132.
4. Wilhelm H., Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. Deutsches Ärzteblatt International. 2015; 112 (37): 616–625. doi: 10.3238/arztebl.2015.0616. PMID: 26396053
5. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (10): 77–91.
6. Одинак М.М., Бисага Г.Н., Новицкий А.В. и др. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (2): 72–76. PMID: 21919233.
7. Фриденштейн А.Я., Лурья Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. 215 с.
8. Llüfriu S., Sepúlveda M., Blanco Y. et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. PLoS One. 2014; 9 (12): e113936. PMID: 25436769 DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.
9. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011; 69 (2): 292–302. PMID: 21387374 DOI: 10.1002/ana.22366.
10. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33 (11): 1444–1452. PMID: 6685237.

References

1. Bisaga G.N., Gaykova O.N., Onishchenko L.S. et al. Rasseyanny skleroz: ot morfologii k patogenezu. [Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis]. Saint-Petersburg. 2015. 104 p. (In Russ.)
2. Shmidt T.E., Yakhno N.N. Rasseyanny skleroz. [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform, 2010. 269 p. (In Russ.)
3. Kovalenko A.V., Bisaga G.N., Gaykova O.N. et al. [Pathomorphological changes in the optic nerve and chiasma in multiple sclerosis]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2011; 3: 126–132. (In Russ.)
4. Wilhelm H., Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. Deutsches Ärzteblatt International. 2015; 112 (37): 616–625. doi: 10.3238/arztebl.2015.0616. Review. PMID: 26396053.
5. Boyko A.N., Boyko O.V., Gusev E.I. [The choice of the optimal preparation for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis: the current state of the problem (review)]. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114 (10): 77–91. (In Russ.)
6. Odinak M.M., Bisaga G.N., Novitskiy A.V. et al. [Transplantation of mesenchymal stem cells in multiple sclerosis]. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2011; 111 (2): 72–76. PMID: 21919233. (In Russ.)
7. Fridenshteyn A.Ya., Luriya E.A. Kletochnye osnovy krovotvornogo mikrookruzeniya. [Cellular bases of the hematopoietic microenvironment]. Moscow: Meditsina., 1980. 215 p. (In Russ.)
8. Llüfriu S., Sepúlveda M., Blanco Y. et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. PLoS One. 2014; 9 (12): e113936. PMID: 25436769 DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.
9. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011; 69 (2): 292–302. PMID: 21387374 DOI: 10.1002/ana.22366.
10. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33 (11): 1444–1452. PMID: 6685237.

Информация об авторах: Бисага Геннадий Николаевич – д.м.н., проф. каф. нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: bisaga@yandex.ru;
Коваленко А.В. – к.м.н., врач-офтальмолог, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Исаева Г.Е. – асп. каф. офтальмологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Коваленко И.Ю. – к.м.н., науч. сотр. Научно-исследовательского испытательного центра военной медицины, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
Новицкий А.В. – д.м.н., зам. главного врача 122-й клинической больницы ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;
Литвиненко И.В. – д.м.н., проф., нач. каф. нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors: Gennadiy N. Bisaga, D. Sci (Med.), Prof., Division of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; e-mail: bisaga@yandex.ru;
Anzhelika V. Kovalenko, PhD, ophthalmologist, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Galina E. Isaeva, PhD student, Division of Ophthalmology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Igor' Yu. Kovalenko, PhD, Associate Professor, Researcher, Research Testing Center of Military Medicine, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
Andrey V. Novitskiy, D. Sci (Med.), Deputy chief physician of the Clinical Hospital no. 122 of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;
Igor' V. Litvinenko, D. Sci (Med.), Prof., Head of the Division of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Оценка эффектов клеточной терапии на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с хинолин-индуцированной моделью болезни Гентингтона

А.В. Ставровская¹, Е.В. Новосадова², Н.Г. Ямщикова¹, А.С. Ольшанский¹, А.С. Гущина¹,
Е.В. Коновалова¹, И.А. Гривенников², С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия

Введение. Модель с введением хинолиновой кислоты (ХК) в стриатум крыс воспроизводит многие клинико-морфологические характеристики болезни Гентингтона (БГ). В силу фатального характера БГ актуальным является поиск эффективных методов ее лечения, одним из которых является создание нейротекторной среды для замедления текущего дегенеративного процесса и/или замещения погибших нейронов. Это можно осуществить, в частности, посредством трансплантации клеток, обладающих способностью к нейрональной дифференцировке и интеграции в соответствующие структурно-функциональные церебральные сети.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности трансплантации в стриатум крыс с ХК-индуцированной моделью БГ нейрональных предшественников, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здорового донора.

Материалы и методы. Исследованы эффекты нейротрансплантации на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с моделью БГ, вызванной введением ХК в хвостатые ядра. В основной группе животных ($n=8$) в качестве трансплантируемого материала в хвостатые ядра вводили человеческие нейрональные предшественники (1×10^6 в 10 мкл физиологического раствора унилатерально, на стороне повреждения), полученные из ИПСК здорового донора; в контрольной группе ($n=8$) – физиологический раствор. Тестирование условных реакций пассивного избегания проводили с помощью программы ShutAvoid 1.8.03 на установке фирмы Panlab Harvard Apparatus (Spain).

Результаты. При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было обнаружено, что введение ХК в хвостатые ядра мозга крыс достоверно ослабляло условные реакции. Нейротрансплантация нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, имела отчетливый терапевтический эффект и упрочила рефлекс пассивного избегания. На протяжении всего периода тестирования (7 сут после нанесения болевого воздействия) экспериментальные животные либо вовсе не переходили в темный отсек, либо переходили с большим латентным периодом.

Заключение. Нейротрансплантация с использованием производных ИПСК в эксперименте позволяет улучшить сохранение памятного следа у крыс с ХК-индуцированной моделью БГ, что способствует коррекции когнитивных нарушений, вызванных введением нейротоксина.

Ключевые слова: хинолиновая кислота, болезнь Гентингтона, условный рефлекс пассивного избегания, нарушение памятного следа, нейротрансплантация, нейрональные предшественники, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

Для цитирования: Ставровская А.В., Новосадова Е.В., Ямщикова Н.Г. и др. Оценка эффектов клеточной терапии на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с хинолин-индуцированной моделью болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 36–41.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.5

Assessment of the effects of cellular therapy on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex in rats with quinoline-induced model of Huntington's disease

Alla V. Stavrovskaya¹, Ekaterina V. Novosadova², Nina G. Yamshchikova¹, Artem S. Ol'shansky¹, Anastasiya S. Gushchina¹,
Evgeniya V. Konvalova¹, Igor' A. Grivennikov², Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia

Introduction. The model involving injection of quinolinic acid (QA) into the rat striatum simulates many clinical and morphological characteristics of Huntington's disease (HD). Searching for effective treatment methods is rather topical because of the fatality of HD. One of such methods is to create a neuroprotective environment to slow down the current degenerative process and/or replace dead neurons. In particular, this can be performed by transplantation of cells capable of undergoing neuronal differentiation and integration into the proper structural and functional brain networks.

Objective. To assess effectiveness and safety of transplantation of neural progenitors differentiated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) harvested from a healthy donor into the striatum with QA-induced model of HD.

Materials and methods. The effects of neurotransplantation on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex were studied in rats with the model of HD induced by injection of QA into the caudate nuclei of the striatum. In the study group ($n=8$), human neural progenitors (1×10^6 per $10 \mu\text{l}$ of normal saline unilaterally, on the injured side) derived from iPSCs harvested from a healthy donor were injected into the caudate nuclei as the transplanted material; normal saline was injected in the control group. The conditioned passive avoidance responses were tested using the ShutAvoid 1.8.03 software on a Harvard apparatus (Panlab, Spain).

Results. When testing the reproduction of the passive avoidance responses, we found that injection of QA into the caudate nuclei of the rat brain reliably reduced the conditioned responses. Neurotransplantation of neural progenitors derived from iPSCs had a clear therapeutic effect and reinforced the passive avoidance reflex. During the entire testing period (7 days after exposure to the pain stimulus), the experimental animals either did not visit the dark compartment at all or visited it with a long latency period.

Conclusions. Experimental neurotransplantation using iPSC derivatives allowance to improve storage of trace memory in rats with QA-induced model of HD, which contributes to correction of cognitive impairments caused by administration of the neurotoxin.

Keywords: quinolinic acid, Huntington's disease, conditioned passive avoidance reflex, trace memory disturbance, neurotransplantation, neural progenitors, induced pluripotent stem cells.

For citation: Stavrovskaya A.V., Novosadova E.V., Yamshchikova N.G. et al. [Assessment of the effects of cellular therapy on reproduction of the conditioned passive avoidance reflex in rats with quinoline-induced model of Huntington's disease]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(2): 36–41. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.5

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) является фатальным нейродегенеративным заболеванием, которое возникает в результате мутации в гене IT15 [1], приводящей к образованию мутантного белка (mHTT) с аномальными полиглутаматными повторами. Мутантный белок накапливается в нейронах стриатума, а также в различных областях коры, таламуса, гипоталамуса и компактной части черной субстанции; при этом он проявляет токсическое действие, которое приводит к гибели клеток посредством механизмов, которые остаются не вполне ясными. Начальные симптомы БГ включают в себя когнитивные нарушения и психиатрические расстройства, такие как раздражительность, агрессивность и депрессия. Эти симптомы предшествуют непроизвольным моторным расстройствам, быстрой потере веса и, в конечном итоге, смерти приблизительно через 15–20 лет после появления двигательных симптомов [2, 3]. Фармакотерапия БГ особенно затруднена из-за того, что сложные и множественные повреждения головного мозга уже развиты к моменту первых проявлений симптомов. Маловероятно, что такое повреждение мозга, как гибель нейронов, вызванная накоплением mHTT, можно вылечить исключительно лекарственной терапией, поэтому современные методы лечения сосредоточены на создании нейропротекторной среды для замедления потери нейронов и/или замены утраченных нейронов. К настоящему моменту многочисленные исследования показали принципиальную возможность получения положительных эффектов клеточной терапии [4–8]. Однако сегодня, в силу ряда принципиальных преимуществ, в центре внимания исследователей находится использование ИПСК для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности, БГ [9–14].

Для изучения патогенеза заболевания, для выявления областей мозга, испытывающих структурные и функциональные нарушения, а также для оценки возможных

терапевтических вмешательств в научных исследованиях используют модели БГ на животных. Большинство моделей надежно повторяют невропатологию и симптоматику болезни. Хинолиновая кислота (ХК) является одним из наиболее часто используемых эксайтотоксических агентов в моделях БГ на грызунах. Эта аминокислота вызывает гибель клеток посредством связывания с рецепторами N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) в стриатных нейронах, тем самым имитируя механизмы гибели нейронов, которые наблюдаются в мозге больных с БГ [15, 16].

Целью работы было изучение влияния интратриатной трансплантации нейрональных предшественников, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) здорового донора, на воспроизведение условных реакций пассивного избегания (УРПИ) у крыс, с моделью БГ, индуцированной хинолиновой кислотой.

Материалы и методы

Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 мес ($n=24$). 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 токсической модели БГ крысам во время стереотаксических операций вводили 300 нМ хинолиновой кислоты в 5 мкл физиологического раствора ($n=16$). Введение осуществляли унилатерально, в правый стриатум. В левую сторону вводили физиологический раствор в том же объеме. Ложнооперированным животным билатерально вводили физраствор ($n=8$). Через 2 нед после введения токсина животные с введением хинолиновой кислоты были разделены на две группы. Крысам пер-

вой группы («леченые» крысы, n=8) во время повторной стереотаксической операции осуществляли введение в поврежденную область стриатума человеческих клеток, полученных из ИПСК от здорового донора и дифференцированных по нейрональному типу. Дифференцировку проводили в соответствии с описанными ранее протоколами: первоначально из ИПСК были получены нейросферы, которые далее разбивались до моноклеточной суспензии и культивировались в среде для нейронального роста [9].

Для стереотаксического введения хинолиновой кислоты были использованы следующие координаты [17]: AP=1,5; V=2,5; L=4,8; для введения нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, – AP=0,9; V=2,5; L=5,5. В качестве анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

В хвостатое ядро справа вводили суспензию 1×10^6 дифференцированных клеток в 10 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, затем медленно извлекали в течение одной минуты. В противоположном полушарии повторяли процесс введения, но в хвостатое ядро вводили физиологический раствор. За один день до операции и далее ежедневно в течение всего эксперимента животные получали циклоспорин в дозе 15 мг/кг.

Контрольным («нелеченым») животным (n=8) во время повторной операции вводили физиологический раствор билатерально в том же объеме.

Изучение нарушений когнитивных функций экспериментальных крыс проводили с помощью теста УРПИ. Воспроизведение пассивных оборонительных реакций оценивали по величине латентного периода (ЛП) перехода крыс из ярко освещенного отсека камеры в темный отсек, в котором животные накануне получали неизбежное болевое воздействие (нанесение удара постоянным электрическим током – 0,2 мА, 3 с). Тестирование таких реакций проводили через 1, 3 и 7 сут после предъявления электрического раздражения. Тестирование УРПИ проводили с помощью программы ShutAvoid 1.8.03 на установке фирмы Panlab Harvard Apparatus (Spain).

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 планируемых иммуногистохимических исследований.

Результаты

При тестировании воспроизведения реакций пассивного избегания было показано, что поведение ложнооперированных крыс не имело особенностей по сравнению с наблюдаемым ранее и описанным в наших предыдущих работах [18–20], латентный период перехода в темный отсек камеры, достаточно высокий через 24 часа по-

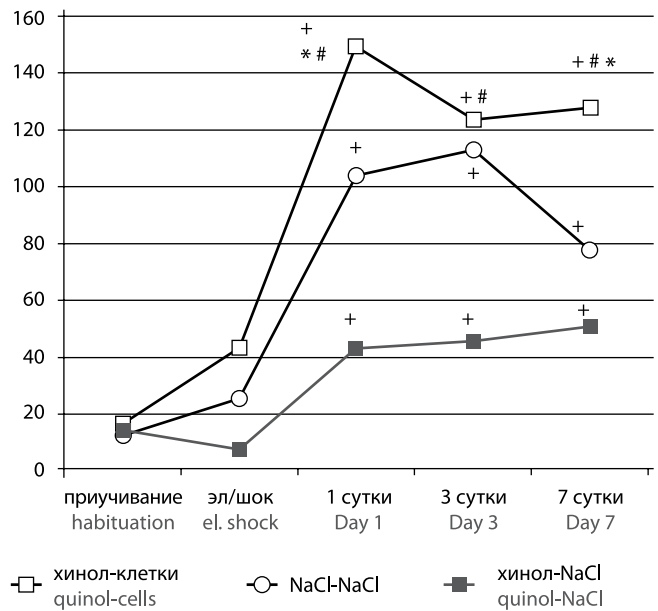


Рис. 1. Изменение величины латентного периода перехода в темный отсек камеры. По оси ординат – время в сек; по оси абсцисс – дни тестирования. NaCl-NaCl – ложнооперированные крысы, хинол-NaCl – модельные «нелеченые» крысы, хинолин-клетки – модельные «леченые» животные. + – различия достоверны по сравнению с днем нанесения болевого раздражения; * – различия достоверны по сравнению с группой ложнооперированных животных; # – различия достоверны между группой «леченых» и «нелеченых» экспериментальных животных при $p \leq 0,05$

Fig. 1. Changes in the latency period of migration into the dark compartment of the chamber. Y axis: time (s); X axis: test days. NaCl-NaCl – sham-operated rats; quinol-NaCl – model “non-treated” rats; quinolone-cell – model “treated” animals. + – the differences are significant compared to the day of exposure to pain stimulus; * – the differences are significant compared to the group of sham-operated animals; # – the differences are significant between the group of “treated” and “non-treated” study animals at $p < 0.05$

сле нанесения болевого раздражения, последовательно уменьшался при дальнейшем тестировании (рис. 1). В настоящей работе нами было обнаружено, что введение ХК в хвостатое ядро мозга крыс вызвало нарушение воспроизведения условных реакций. Кроме того, что все такие животные переходили в темный отсек камеры, латентный период перехода был небольшим и практически не менялся при последующих тестированиях. Трансплантация в стриатум нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, упрочила рефлекс пассивного избегания. Через сутки после нанесения электрического болевого воздействия экспериментальные животные либо вовсе не переходили в темный отсек, либо переходили с большим латентным периодом. Значительная величина ЛП наблюдалась также на 3-и и 7-е сут после нанесения болевого шока.

Достоверные различия в величине ЛП по сравнению с группой «нелеченых» модельных крыс установлены во всех проведенных тестированиях. Это показывает выраженное позитивное влияние нейротрансплантации на поведение экспериментальных животных, а именно – улучшение сохранения памятного следа, позволяющее говорить о коррекции нарушений, вызванных введением ХК.

Обсуждение

Как и многие другие нейродегенеративные заболевания, БГ приводит к тяжелым нарушениям двигательных и психических функций. Одним из ключевых направлений исследований является выяснение механизмов, ответственных за формирование поведенческих расстройств у модельных животных, а также за их компенсацию [21]. Некоторые из этих механизмов уже обозначены, включая клеточную репопуляцию и высвобождение факторов роста.

В большинстве исследований, проведенных на моделях БГ, стволовые клетки трансплантируются непосредственно в стриатум, где они показывают хорошую выживаемость и частичную реиннервацию поврежденных участков мозга [22–25].

ХК – нейроактивный метаболит триптофана, который вовлечен в патогенез различных дегенеративных, инфекционных и воспалительных неврологических заболеваний человека. ХК не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому в экспериментальных исследованиях вводится непосредственно в стриатум, что вызывает дегенерацию соответствующих нейронов у экспериментальных животных, в частности, у крыс [26–29]. Повреждения, вызванные ХК, часто имитируют нарушения, наблюдаемые на начальных (но не на поздних) стадиях БГ. Например, применение ХК сопровождается типичной для БГ гиперактивностью у экспериментальных животных, однако гипокинезия и мышечная ригидность, свойственные поздним стадиям БГ (так называемая поздняя акинетико-ригидная форма), не моделируется никакой дозой токсина. Кроме этого, ХК-индуцированные повреждения приводят к снижению когнитивных функций,

которые наблюдаются при тестировании животных в водном лабиринте Морриса, радиальном водном лабиринте и Т-лабиринте.

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 [30, 31]. В настоящей работе особый интерес представляло исследование эффекта нейротрансплантации нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, на когнитивные функции модельных животных, поскольку таких данных в доступной нам литературе очень мало.

Введение ХК привело к грубому нарушению воспроизведения реакций пассивного избегания, что говорит об ослаблении когнитивных функций экспериментальных крыс, воспроизведении памятного следа, ухудшении процесса обучения. Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из ИПСК, привела к выраженным положительным изменениям в поведении модельных животных, упрочению рефлекса пассивного избегания, улучшению обучаемости.

Проведенное исследование показало перспективность данной модели БГ для оценки эффектов коррекции нарушенного поведения экспериментальных животных с помощью заместительной клеточной терапии. Полученные данные открывают возможность для разработки новых подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

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. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей (под ред. Вельгичева Ю.Е., Темина П.А.). М.: Медицина, 1998: 9–104.
3. 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.
4. 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.
5. Cicchetti F, Saporta S, Hauser RA 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.
6. 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.
7. Maucksch 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.
8. Reuter I., Tai Y.F., Pavese N. et al. Long-term clinical and positron emission tomography out- come of fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 948–951.
9. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 4: 30–35.
10. Fink K., Crane A. et al., Intra-striatal transplantation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells for treating neuropathological and function-

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., Markova E.D., Illarioshkin S.N., Nikol'skaya N.N. Monogenic hereditary diseases of the central nervous system. In: Hereditary diseases of nervous system. Guidelines for doctors. Vel'tishcheva J.E., Temina P.A. (Eds.). Moscow: Meditsina. 1998: 9–104. (in Russ.)
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Maucksch 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.
8. Reuter I., Tai Y.F., Pavese N. et al. Long-term clinical and positron emission tomography out- come of fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 948–951.
9. 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]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 6(4): 30–35. (in Russ.)
10. Fink K., Crane A. et al., Intra-striatal transplantation of adenovirus-generated induced pluripotent stem cells for treating neuropathological and functional deficits in a rodent model of Huntington's disease. *Stem Cells*

- al 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.
11. 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.
12. 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/srct73.
13. 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.
14. 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.
15. Ставровская А.В., Конорова И.Л., Иллариошкин С.Н. и др. Технологии моделирования заболеваний нервной системы. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. В 3-х т. / Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. Т. III. Современные исследовательские технологии в экспериментальной неврологии. М.: ООО «АТМО», 2015: 73–133.
16. Leavitt B.R., Raamsdonk J.M., Shehadeh J. et al. Wild-type huntingtin protects neurons from excitotoxicity. *J Neurochem* 2006; 96: 1121–1129. PMID: 16417581 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03605.x.
17. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Fourth Edition Academic Press 1998. 456 p.
18. Мирошниченко Е.В., Ставровская А.В., Шугалев Н.П. и др. Изменения эмоционального состояния крыс при воспроизведении реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2010; 60(6): 704–711.
19. Ставровская А.В., Ямшикова Н.Г., Ольшанский А.С. и др. Нейротензин изменяет последнее действие болевого стресса на поведение крыс с повреждением серотонинергических структур черной субстанции мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 2013; 63(3): 384–394.
20. Шугалев Н.П., Ставровская А.В., Ямшикова Н.Г. и др. Воспроизведение реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга у крыс на фоне действия резерпина *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012; 62(3): 357–363.
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. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res*. 2000; 127: 381–404. PMID: 11142037.
23. Shen L.H., Li Y., Chen J. et al. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience*. 2006; 137: 393–9. PMID: 16298076 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.092.
24. Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F. et al. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34z) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–53. PMID: 16571751, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006.
25. Nakao N., Nakayama T., Yahata T. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*. 2010; 177(2): 547–54. PMID: 20558580 DOI:10.2353/ajpath.2010.091042.
26. Ribeiro C.A., Grando V., Dutra Filho C.S. et al. Evidence that quinolinic acid severely impairs energy metabolism through activation of NMDA receptors in striatum from developing rats. *J Neurochem* 2006; 99: 1531–1542. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04199.x.
27. McLin J.P., Thompson L.M., Steward O. Differential susceptibility to striatal neurodegeneration induced by quinolinic acid and kainate in inbred, outbred and hybrid mouse strains. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 3134–3140. DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.05198.x.
28. Emerich D.F., Thanos C.G., Goddard M. et al. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys. *Neurobiol. Dis* 2006; 23: 471–480. PMID: 16777422 DOI:10.1016/j.nbd.2006.04.014.
29. Kendall A.L., David F., Rayment G. et al. The influence of excitotoxic basal ganglia lesions on motor performance in the common marmoset. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1442–1458. PMID: 10869056 DOI:10.1093/brain/123.7.1442.
30. 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.
31. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2016; 1: 3–11. *Translational Medicine*. 2014; 3: 620–631. PMID: 24657963 DOI: 10.5966/sctm.2013-0151.
11. 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.
12. 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/srct73.
13. 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.
14. 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.
15. Stavrovskaya A.V., Konorova I.L., Illarioshkin S.N. et al. [Technologies of nervous system diseases modeling]. In: *Neurology of the 21st century: diagnostic, medical and research technologies*. Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (Eds). Moscow: «АТМО». 2015; 3: 73–133. (in Russ.)
16. Leavitt B.R., Raamsdonk J.M., Shehadeh J. et al. Wild-type huntingtin protects neurons from excitotoxicity. *J Neurochem* 2006; 96: 1121–1129. PMID: 16417581 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03605.x.
17. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. Fourth Edition Academic Press 1998. - 456 p.
18. Miroshnichenko E.V., Stavrovskaya A.V., Shugalev N.P. et al. [Changes of an emotional condition of rats at representation of passive avoidance reactions when neurotensin administration into nucleus accumbens of rat brain]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2010; 60(6): 704–711. (in Russ.)
19. Stavrovskaya A.V., Yamshikova N.G., Olshansky A.S. et al. [Neurotensin changes an after-action of a painful stress to behavior of rats with lesion of serotonergic structures of substantia nigra]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2013; 63(3): 384–394. (in Russ.)
20. Shugalev N.P., Stavrovskaya A.V., Yamshikova N.G. et al. [Representation of passive avoidance reactions after neurotensin administration into nucleus accumbens of rat brain against the background of Reserpine action]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P.Pavlova*. 2012; 62(3): 357–363. (in Russ.)
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. Kendall A., Hantraye P., Palfi S. Striatal tissue transplantation in non-human primates. *Prog. Brain Res*. 2000; 127: 381–404. PMID: 11142037 DOI:10.1016/S0079-6123(00)27018-0.
23. Shen L.H., Li Y., Chen J. et al. Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience*. 2006; 137: 393–9. PMID: 16298076 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.092.
24. Shyu W.C., Lin S.Z., Chiang M.F. et al. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34z) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci*. 2006; 26: 3444–53. PMID: 16571751, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5165-05.2006.
25. Nakao N., Nakayama T., Yahata T. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo: advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*. 2010; 177(2): 547–54. PMID: 20558580 DOI:10.2353/ajpath.2010.091042.
26. Ribeiro C.A., Grando V., Dutra Filho C.S. et al. Evidence that quinolinic acid severely impairs energy metabolism through activation of NMDA receptors in striatum from developing rats. *J Neurochem* 2006; 99: 1531–1542. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04199.x.
27. McLin J.P., Thompson L.M., Steward O. Differential susceptibility to striatal neurodegeneration induced by quinolinic acid and kainate in inbred, outbred and hybrid mouse strains. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 3134–3140. DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.05198.x.
28. Emerich D.F., Thanos C.G., Goddard M. et al. Extensive neuroprotection by choroid plexus transplants in excitotoxin lesioned monkeys. *Neurobiol. Dis* 2006; 23: 471–480. PMID: 16777422 DOI:10.1016/j.nbd.2006.04.014.
29. Kendall A.L., David F., Rayment G. et al. The influence of excitotoxic basal ganglia lesions on motor performance in the common marmoset. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1442–1458. PMID: 10869056 DOI:10.1093/brain/123.7.1442.
30. 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.
31. Illarioshkin 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.)

Информация об авторах: Ставровская Алла Вадимовна – к.б.н., зав. лаб. эксперим. патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. Россия, 105064 Москва, пер. Обуха, д.5. E-mail: alla_stav@mail.ru;
Новосадова Е.В. – к.б.н., ст.н.с. лаб. молекулярной генетики соматических клеток, ИМГ РАН, Москва, Россия;
Ямщикова Н.Г. – к.б.н., в.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ольшанский А.С. – к.б.н., ст.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гушина А.С. – м.н.с. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалова Е.В. – к.б.н., н.с. лаб. клинич. и эксперим. нейрхимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гривенников И.А. – д.б.н., зав. лаб. молекулярной генетики соматических клеток, ИМГ РАН, Москва, Россия;
Иллариошкин С.Н. – чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НЦН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Alla V. Stavrovskaya, PhD, Head of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. per. Obukha 5, Moscow, 105064 Russia. E-mail: alla_stav@mail.ru;
Ekaterina V. Novosadova, PhD, senior researcher of the Laboratory of Somatic Cells Molecular Genetics, Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia
Nina G. Yamshchikova, PhD, leading researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Artem S. Ol'shansky, PhD, senior researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anastasiya S. Gushchina, junior researcher of the Laboratory of Experimental Pathology of the Nervous System, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Evgeniya V. Konovalova, PhD, researcher of the Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Igor' A. Grivennikov, D.Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Somatic Cells Molecular Genetics, Institute of Molecular Genetics of RAS, Moscow, Russia;
Sergey N. Illarioshkin, corr. memb. of RAS, Deputy Directory for Science of the Research Center of Neurology, Head of the Department of Brain Research, Moscow, Russia.

Изменения соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы человека при физиологическом старении

М.В. Иванов, К.А. Кутукова, Л.А. Бережная

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Полосатое тело вовлечено в регуляцию когнитивных функций и поведения, включая планирование моторного поведения, производство решений, мотивацию и награду. В состав полосатого тела человека входит скорлупа, средние шипиковые нейроны которой претерпевают определенные качественные и количественные изменения соматодендритной структуры при старении.

Материалы и методы. В работе были исследованы морфометрические параметры шипиковых нейронов в скорлупе человека (женщин) II периода зрелого и старческого возраста. В качестве методики окраски применена импрегнация серебром по Гольджи. Оценивались следующие параметры: площадь тела нейрона, число дендритов, число свободных концов всех дендритов, наибольший радиус дендритного поля, общая длина всех дендритов, площадь дендритного поля, удельная плотность дендритов.

Результаты. Было показано, что по размеру сомы, числу дендритов, числу свободных концов дендритов и удельной плотности дендритов шипиковые нейроны в скорлупе человека обоих возрастов в исследованных выборках различаются незначительно. Показатели же наибольшего радиуса дендритного поля, общей длины всех дендритов и площади дендритного поля в старческом возрасте были статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в зрелом, на 11%, 13% и 15% соответственно. Общее количество шипиков на 100 мкм дендрита в старческом возрасте было на 18% меньше по сравнению со вторым периодом зрелого возраста. Особенности распределения шипиков разных видов на нейронах скорлупы человека зрелого и старческого возраста показывают роль грибовидных шипиков в сохранении и поддержании синаптических связей, необходимых для обеспечения элементарных функций нейронов скорлупы.

Заключение. Таким образом, нами было показано уменьшение длины дендритов и снижение плотности дендритных шипиков при старении у женщин. Полученные данные расширяют представление о характере пластических изменений нейронов головного мозга при старении человека.

Ключевые слова: мозг, скорлупа, нейроны, дендриты, дендритные шипики, морфометрия, старение.

Для цитирования: Иванов М.В., Кутукова К.А, Бережная Л.А. Изменения соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы человека при физиологическом старении. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 42–47.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.6

Alterations in the somatodendritic structure of spiny neurons in human putamen during physiological aging

M.V. Ivanov, K.A. Kutukova, L.A. Berezhnaya

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The striatum is involved in regulation of cognitive functions and behavior, including planning motor behavior, decision making, motivation, and rewarding. The human striatum contains the putamen, in whose medium spiny neurons certain qualitative and quantitative alterations in somatodendritic structure occur with aging.

Materials and methods. The morphometric parameters of spiny neurons in the striatum of humans (females) during the second maturity period and senility were investigated. The Golgi silver impregnation method was used as the staining technique. The following parameters were assessed: the area of neuronal body, the number of dendrites, the number of free ends of all dendrites, the largest dendritic field radius, the total length of all dendrites, the dendritic field area, and the specific density of dendrites.

Results. It was demonstrated that in terms of soma size, the number of dendrites, the number of free ends of dendrites, and specific density of dendrites, there are negligible differences in spiny neurons in the putamen in humans of both ages in the samples under study. The parameters of the largest dendritic field radius, the total length of all dendrites and the dendritic field area for the senile individuals were significantly lower ($p < 0.05$) than for the mature ones by 11, 13, and 15%, respectively. The total number of spines per 100 μm of dendrite in senile individuals was lower by 18% compared to that in women during the second period of maturity. The features of distribution of spines of different types over the putamen neurons in mature and senile individuals show the role played by mushroom-like spines in preservation and maintenance of synaptic connections required to ensure the elementary functions of putamen neurons.

Conclusions. Hence, we have demonstrated reduction in dendrite length and density of dendrite spines upon aging in women. The results broaden the views about the nature of plastic alterations that take place in cerebral neurons in humans upon aging.

Keywords: brain, putamen, neurons, dendrites, dendritic spines, morphometry, aging.

For citation: Ivanov M.V., Kutukova K.A., Berezhnaya L.A. [Alterations in the somatodendritic structure of spiny neurons in human putamen during physiological aging]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 42–47. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.6

Введение

Стриатум относится к базальным ядрам и вовлечен в регуляцию когнитивных функций и поведения, включая планирование моторного поведения, принятие решений, мотивацию и награду [1–3].

Получая афферентацию практически от всех отделов коры, таламуса, миндалины, черной субстанции, стриатум активно вовлекается в процесс старческой атрофии. С нарушением дофаминергической медиации в стриатуме при старении связывают ухудшение памяти [4], непроизвольную двигательную активность [5].

Стриатум у приматов и человека состоит из двух отдельных ядер: скорлупы и хвостатого ядра, разделенных внутренней капсулой, в то время как у менее высокоорганизованных млекопитающих эти ядра слиты в единую структуру – caudate-putamen, или striatum [6–8]. В связи с этим экстраполяция результатов исследований стриатума у грызунов на человека затруднительна. Структурное разделение скорлупы и хвостатого ядра у приматов обеспечивает и различия в функциональной нагрузке на эти структуры, поскольку хвостатое ядро, главным образом, принимает афференты из префронтальной коры, в то время как скорлупа получает афферентацию в основном из соматосенсорной коры [7, 8]. Скорлупа наряду с моторной и премоторной корой, моторными ядрами таламуса и паллидумом входит в моторный круг и вовлекается в различные гипо- и гиперкинетические нарушения движений [8].

Учитывая быстрые темпы старения населения и увеличение числа случаев снижения когнитивных функций и нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, важно установить определяющие факторы, приводящие к когнитивным и моторным нарушениям. Также важно заметить, что значительная доля популяции людей претерпевает так называемое «нормальное» старение, при котором нарушения когнитивных функций минимальны. Распространенным заблуждением является та концепция физиологического старения мозга, которая объясняет снижение когнитивных функций мозга при старении просто проявлением гибели нейронов [9]. Одна из главных целей изучения нормального старения – это поиск различий нейронных изменений у лиц, страдавших различными нейродегенеративными заболеваниями, и тех, чье старение было «нормальным» [9].

Атрофические изменения дендритов нейронов и дендритных шипиков, связанные со старением, описаны в различных областях коры и подкорковых структурах человека и животных (см. обзор у Dickstein et al., 2012, [9]). В стриатуме кошек было выявлено уменьшение длины дендритов, значительное уменьшение их количества и степени разветвленности, а также снижение плотности дендритных шипиков при старении [10]. У крыс в неостриатуме было описано снижение плотности дендритных шипиков при увеличении средней площади их поверхности [11].

Количественных данных по изменению соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы у человека при старении в доступной нам литературе не найдено. Данные аналогичного исследования стриатума при старении приводятся только в статье [10] о животных (кошки).

У человека морфологические изменения нейронов скорлупы, их дендритов и шипиков при старении изучены недостаточно. Поэтому **целью** настоящего исследования было проанализировать и сравнить шипиковые нейроны скорлупы человека II периода зрелого и старческого возраста по морфометрическим параметрам их дендритов и шипиков и выявить различия между ними.

Материалы и методы

Работу проводили на коллекции аутопсийного материала мозга из лаборатории нейронной структуры мозга отдела исследования мозга ФГБНУ НЦН. Для исследования были использованы образцы мозга женщин II периода зрелого возраста (2 случая, возраст в обоих случаях – 57 лет) и старческого возраста (2 случая, 82 и 84 года), погибших от заболеваний, не связанных с неврологическими и психическими нарушениями. Взятие материала осуществлялось в течение 5–11 час после смерти.

Блоки мозга толщиной 0,5 см, содержащие скорлупу, были импрегнированы серебром по методу Гольджи [12]. Затем блоки дегидратировали в батарее водных растворов этанола восходящей концентрации от 60 до 100% (по 30 мин в каждом), залиты в 10%-ный целлоидин и порезаны во фронтальной проекции на санном микротоме на срезы толщиной 120–150 мкм. Срезы помещались на покровные стекла и заключались в балзам. Было получено по 30–35 срезов в каждом случае. Для дальнейшего исследования отбирался каждый 3-й срез (всего 40 срезов). С полученных препаратов при помощи микроскопа «ORTHOLUX II» (Leitz Wetzlar, Germany), оснащенного рисовальным аппаратом, при увеличении $\times 400$ и $\times 630$ были сделаны точные зарисовки шипиковых нейронов со всеми дендритами. Всего было зарисовано 150 нейронов (не менее 30 нейронов каждого случая). Морфометрическое исследование соматодендритной структуры шипиковых нейронов включало измерения зарисованных клеток на дигитайзере (D-Scan, Model. No. DT-3600, Japan), соединенном с компьютером (программа разработана в лаборатории), по 7 параметрам: площадь тела нейрона (Scl), число дендритов (d), число свободных концов всех дендритов (Bd), наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld), площадь дендритного поля (Sda) и удельная плотность дендритов (Nds) [12]. Анализ структуры и плотности дендритных шипиков проводился при помощи микроскопа «Leica DMR» (Leica GmbH, Germany) при увеличении $\times 1000$ с иммерсией. Исследовалось по 15 нейронов каждого случая. На участке каждого дендрита, равном 100 мкм, анализировались количество и структура шипиков. На основании критериев определения видов шипиков, описанных в работах на животных [13–15] и человеке [16–18], в нашей работе были выделены пеньковые, тонкие, грибовидные и развет-

вленные. Отдельно подсчитывалось количество шипиков каждого вида на 100 мкм дендрита. Различия между сравниваемыми параметрами устанавливали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как в зрелом, так и в старческом возрасте, шипиковые клетки составляют основную массу нейронов скорлупы. Среди всех зарисованных нейронов (64) в зрелом возрасте 57 клеток (89%) оказались шипиковыми и 7 клеток (11%) – нешипиковыми. В старческом возрасте среди всех зарисованных нейронов (86) шипиковыми были 75 клеток (87%) и нешипиковыми – 11 клеток (13%). Таким образом, доля шипиковых нейронов, окрашенных по Гольджи, во II периоде зрелого возраста и в старческом возрасте практически не различается.

Сравнение групп шипиковых нейронов II периода зрелого возраста и старческого возраста по 7 морфометрическим показателям (рис. 1) выявило статистически значимые ($p < 0,05$)

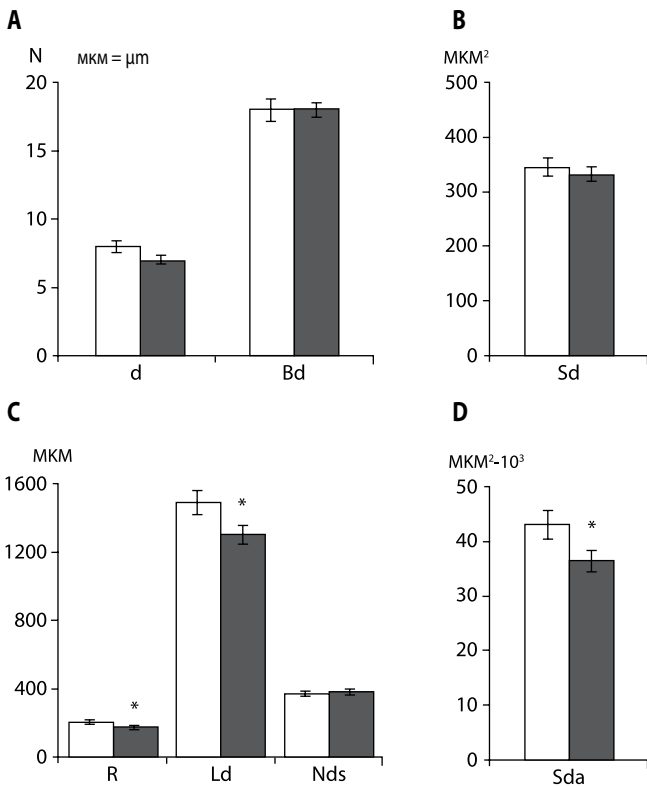


Рис. 1. Сравнение морфометрических параметров шипиковых нейронов скорлупы человека II периода зрелого (белые столбики) и старческого (серые столбики) возраста. А – число (N) дендритов (d) и свободных концов дендритов (Bd), В – площадь тела нейронов (Sc1), С – наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld) и удельная плотность дендритов (Nds), D – площадь дендритного поля (Sda). Данные представлены в виде $M \pm SE$, * – $p < 0,05$, тест Манна-Уитни

Fig. 1. Comparison of the morphometric parameters of spiny neurons in the putamen in humans during the second period of maturity (white bars) and senility (gray bars). A – the number (N) of dendrites (d) and free ends of dendrites (Bd), B – the area of neuronal body (Sc1), C – the largest dendritic field radius (R), the total length of all dendrites (Ld), and the specific dendritic density (Nds), D – the dendritic field area (Sda). The data are presented as $M \pm SE$; * – $p < 0,05$, the Mann-Whitney U-test

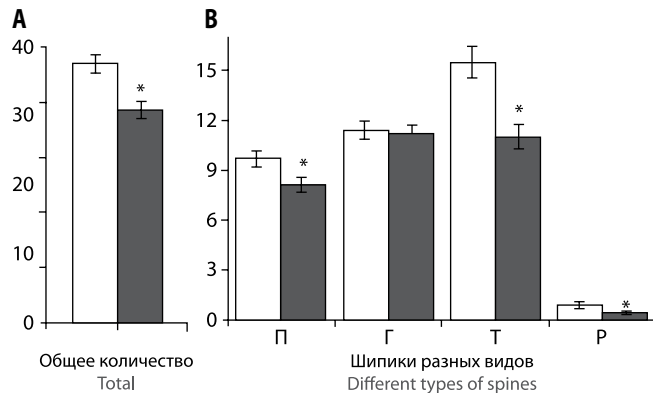


Рис. 2. А – сравнение общего количества шипиков на 100 мкм у человека II периода зрелого (белый столбик) и старческого (серый столбик) возраста. В – плотность шипиков разных видов у человека II периода зрелого (белые столбики) и старческого (серые столбики) возраста. П – пеньковые, Г – грибовидные, Т – тонкие, Р – разветвленные. Данные представлены в виде $M \pm SE$, * – $p < 0,05$, тест Манна-Уитни

Fig. 2. A. Comparison of the total number of spines per 100 μm in a person during the second period of maturity (white bar) and senility (gray bar). B. Density of different types of spines in a person during the second period of maturity (white bars) and senility (gray bars). T – thin, B – branched, M – mushroom-like, and S – stubby spines. The data are presented as $M \pm SE$, * – $p < 0,05$, the Mann-Whitney U-test

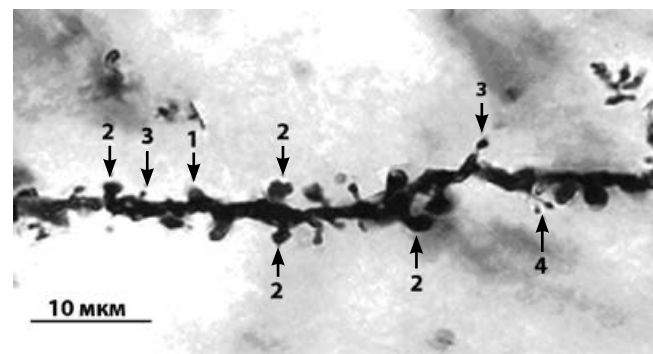


Рис. 3. Различные виды шипиков на дендрите шипикового нейрона скорлупы человека старческого возраста: 1 – пеньковые, 2 – грибовидные, 3 – тонкие, 4 – разветвленные. Метод Гольджи. Масштаб: 10 мкм

Fig. 3. Different types of spines on the dendrite of a spiny neuron in the putamen in humans of senile age: 1 – stubby; 2 – mushroom-like; 3 – thin; and 4 – branched spines. The Golgi method. Scale: 10 μm

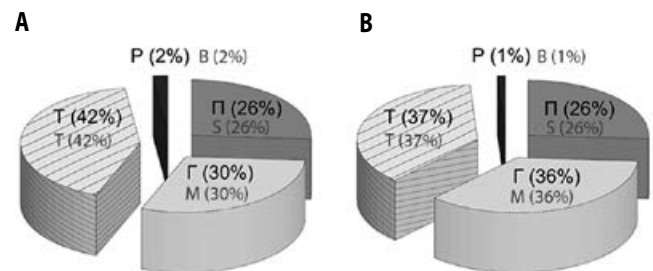


Рис. 4. Процентное соотношение шипиков разных видов на шипиковых нейронах путамена человека II периода зрелого (А) и старческого возраста (В). Т – тонкие, Р – разветвленные, П – пеньковые, Г – грибовидные

Fig. 4. The percentage ratio between different types of spines on spiny neurons in the human putamen during the second period of maturity (A) and senility (B). T – thin, B – branched, M – mushroom-like, and S – stubby spines

различия по 3 из них: наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld) и площадь дендритного поля (Sda), значения которых у шипиковых нейронов в старческом возрасте было соответственно на 11%, 13% и 15% меньше, чем во II периоде зрелого возраста.

Сравнение количества шипиков на 100 мкм дендрита в зрелом и старческом возрасте показало достоверное снижение этого показателя в старческом возрасте на 18% (рис. 2А).

Во II периоде зрелого возраста и в старческом возрасте на шипиковых клетках было выявлено 4 вида шипиков: пеньковые, не имеющие ножки, длина и ширина которых приблизительно равна; грибовидные, имеющие короткую ножку и большую головку, тонкие шипики с длинной ножкой и небольшой головкой, и очень небольшое количество разветвленных шипиков (рис. 3). В процентном соотношении в старческом возрасте содержание пеньковых шипиков такое же, как в зрелом, грибовидных шипиков больше на 6%, а тонких меньше на 5%; разветвленные шипики встречались в обеих возрастных группах очень редко, однако в старческом возрасте их содержание вдвое ниже, чем в зрелом (рис. 4). По абсолютным показателям плотности на 100 мкм было выявлено достоверное уменьшение количества пеньковых, тонких и разветвленных шипиков в старческом возрасте по сравнению со зрелым (рис. 2В).

Обсуждение

Основу клеточной популяции составляют средние шипиковые нейроны (*medium spiny neurons*), доля которых, по разным данным, составляет 65% у человека [19], 77–80% – у приматов [20], 97–98% – у грызунов [20]. В нашем исследовании доля шипиковых нейронов составляла 89% во II периоде зрелого возраста и 87% в старческом возрасте.

Наши данные показали 13%-ное уменьшение длины дендритов шипиковых нейронов в скорлупе человека при старении. Об уменьшении длины дендритов в различных структурах мозга при старении сообщали многие авторы. В префронтальной коре макаки резус длина апикальных дендритов уменьшается на 25% [21], у человека в префронтальной коре общая длина дендритов уменьшается на 8,9%, а в поле 18 зрительной коры – на 10,7% [22], в энторинальной коре человека – на 32% [23]. В миндалине старых кошек длина дендритов на 14% больше, чем у молодых [24]. В статье [10] были показаны морфологические изменения средних шипиковых нейронов при старении в стриатуме у кошек 15- и 18-летнего возраста в сравнении с животными возраста 1–3 лет, что соответствует старческому и I периоду зрелого возраста соответственно у человека. Авторами было показано, что общая длина дендритов уменьшена на 30–40% у старых кошек. В проведенном нами исследовании сравнивались нейроны в более близких возрастах – II периоде зрелого возраста и в старческом. Поэтому наши данные показали только 13%-ное уменьшение длины дендритов.

Число дендритов нейронов при старении статистически значимо уменьшается у человека в моторной коре [25], в префронтальной коре [26], в черной субстанции [27]. В скорлупе человека, по нашим данным, число дендритов, а также их свободных концов и удельная плотность дендритов при старении изменяются незначительно, как и в стриатуме кошек [10].

Уменьшение плотности дендритных шипиков наблюдалось во многих структурах мозга человека и животных. В префронтальной коре макаки резус С. J. Cupp, Е. Uemura показали 25%-ное снижение плотности дендритных шипиков [28], а D. Dumitriu et al. – 33%-ную потерю дендритных шипиков [29]. В зубчатой извилине старых крыс показали 20%-ное снижение плотности аксо-шипиковых синапсов [30]. У человека в полях 10 и 18 коры отмечают почти 50%-ное снижение плотности шипиков [22]. Во втором слое энторинальной коры человека наблюдается прогрессирующая потеря шипиковыми нейронами (клетки А) шипиков, вплоть до полного их исчезновения [23]. В черной субстанции у человека потеря нейронами дендритных шипиков достигает 50% [27]. В стриатуме у старых кошек, по сравнению с молодыми, было показано 50%-ное уменьшение плотности шипиков [10]. В нашем исследовании наблюдалось только 18%-ное уменьшение плотности шипиков в скорлупе у человека, что может, как и в случае с данными по длине дендритов, объясняться более близкими возрастными группами.

В настоящей работе определены процентные соотношения разных видов шипиков на дендритах нейронов обеих возрастных групп. В стриатуме старых кошек грибовидные шипики составляли до 30%, что согласуется с нашими данными (36%). Кроме того, нами была определена плотность каждого вида шипиков в отдельности в обеих возрастных группах.

Нами было показано 18%-ное уменьшение общей плотности дендритных шипиков. При этом уменьшение общей плотности шипиков происходило за счет уменьшения плотности тонких и пеньковых, но не грибовидных шипиков. Полученные данные согласуются с результатами, полученными на животных, свидетельствующими о том, что при старении процентное содержание грибовидных шипиков может увеличиваться при одновременном снижении общей плотности шипиков нейронов стриатума [10, 11]. Подобные изменения описаны и в других структурах мозга: в префронтальной коре макаки резус была показана 33%-ная потеря дендритных шипиков при 46%-ной потере тонких шипиков, неизменности плотности грибовидных шипиков и увеличении среднего диаметра головки шипиков [29], в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у старых крыс плотность дендритных шипиков значительно меньше, чем у молодых, а средняя площадь поверхности шипиков – значительно больше [31]. В черной субстанции человека, в отличие от стратума, оставшиеся в старческом возрасте шипики были более тонкими и длинными, чем в зрелом возрасте [27]. Многие авторы считают, что разные виды шипиков представляют единый континуум форм, включая переходные [13–15, 32, 33]. Они могут легко превращаться из одних в другие: при активной работе нейрона пеньковые шипики могут становиться длиннее и тоньше, превращаясь в тонкие, которые в свою очередь могут превращаться в грибовидные; при потере активности нейрона этот процесс идет в обратную сторону – от грибовидных к пеньковым [14]. Существует предположение, что при старении сохранение количества грибовидных шипиков обеспечивается за счет превращения тонких шипиков в грибовидные [29], которые считаются наиболее развитыми и устойчивыми [14].

Потеря шипиков и изменение пропорции различных видов шипиков, изменение их распределения на дендрите может влиять на работу синапсов, имеющую решающее значение

для поддержания когнитивных и моторных функций. Не исключено, что при потере афферентов и, как следствие, уменьшении количества шипиков, грибовидные шипики обеспечивают сохранение и поддержание синаптических связей, необходимых для обеспечения элементарных функций нейронов скорлупы. Понимание механизмов изменения структуры дендритного древа и шипиков при старении могут помочь в разработке методов лечения нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением.

Таким образом, на исследованной выборке нами было показано, что у шипиковых нейронов скорлупы человека

размер сомы, количество дендритов и их разветвленность практически не различаются в изученных двух возрастных группах. Длина дендритов, максимальный радиус и площадь дендритного поля в старческом возрасте уменьшаются. Общее количество шипиков на 100 мкм дендрита, а также плотность пеньковых, тонких и разветвленных шипиков в старческом возрасте была меньше, чем во II периоде зрелого возраста. Но плотность грибовидных шипиков практически не различалась в двух возрастных группах.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Ashby F.G., Turner B.O., Horvitz J.C. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends Cg Sci.* 2010; 14(5): 208–215. DOI: 10.1016/j.tics.2010.02.001 PMID: 20207189.
2. Mizumori S., Puryear C.B., Martiga A.K. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav Brain Res.* 2009; 199(1): 32–42. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.014 PMID: 19056429.
3. Yager L.M., Garcia A.F., Wunsch A.M., Ferguson S.M. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *J. Neurosci.* 2015; 301: 529–541. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033 PMID: 26116518.
4. Stancheva S.L., Alova L.G. Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging effects of nootropic drugs. *Gen. Pharmacol.* 1994; 25(5): 981–987. PMID: 7835648.
5. Birkmayer J.G.D., Birkmayer W. Improvement of disability and akinesia of patients with Parkinson's disease by intravenous substitution. *Ann Clin & Lab Sci.* 1987; 17(1): 32–35. PMID: 3579206.
6. Green C.R., Wilson C.J. The basal ganglia. In: Swanson L.W., Bjorklund A., Hokfelt T. (eds) *Integrated systems of the CNS, Part III. Cerebellum, Basal ganglia, Olfactory system. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 12.* Amsterdam: Elsevier. 1996. 583 p.
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen C. van. *The Human Central Nervous System.* Springer, 2008. 967 p. DOI 10.1007/978-3-540-34686-9.
8. Steiner H., Tseng K.Y. *Handbook of basal ganglia structure and function.* London: Academic, 2010. 704 p.
9. Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience.* 2013; 251: 21–32. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.09.077 PMID: 23069756.
10. Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S. et al. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiology of aging.* 1986; 7(4): 277–286. PMID: 3748270.
11. Itzev D.E., Lolova I., Lolov S., Usunoff K.G. Age-related changes in the synapses of the rat's neostriatum. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109(1): 80–89. DOI:10.1076/apab.109.1.80.4279 PMID: 11471075.
12. Leontovich T.A., Fedorov A.A., Mukhina J.K. et al. Neuron species and neuron categories of human striatum. Moscow: «Sputnik +». 2015. 132 p.
13. Peters A., Kaiserman-Abramof I.R. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am. J. Anat.* 1970; 127(4): 321–356.
14. Pickel V.M., Segal M. *The Synapse: Structure and Function.* Elsevier, 2013. 512 p.
15. Wilson C., Groves P., Kitai S., Linder J. Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 1983; 3(2): 383–388.
16. Dall'Oglio A., Dutra A.C., Jorge E., et al. The human medial amygdala: structure, diversity, and complexity of dendritic spines. *Journal of Anatomy.* 2015; 227(4): 440–459. DOI:10.1111/joa.12358 PMID: 26218827
17. von Bossanyi P, Becher M. Quantitative study of the dendritic spines of lamina V pyramidal neurons of the frontal lobe in children with severe mental retardation. *J Hirnforsch.* 1990; 31(2): 181–192. PMID: 2358662.
18. Young K.A., Thompson P.M., Cruz D.A. et al. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls. *Neurobiology of Stress.* 2015; 2: 67–72. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2015.07.002 PMID: 26844242.
19. Krstonošić B., Milošević N., Gudović R. et al. Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: a revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis. *Anatomical Science International.* 2012; 87(3): 115–125. DOI: 10.1007/s12565-012-0131-4 PMID: 22467038.
20. Graveland G.A., DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res.* 1985; 327(1–2): 307–311 PMID: 3986508.
21. Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B. et al. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex.* 2003; 13(9): 950–61. PMID: 12902394.

References

1. Ashby F.G., Turner B.O., Horvitz J.C. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends Cg Sci.* 2010; 14(5): 208–215. DOI: 10.1016/j.tics.2010.02.001 PMID: 20207189.
2. Mizumori S., Puryear C.B., Martiga A.K. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav Brain Res.* 2009; 199(1): 32–42. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.014 PMID: 19056429.
3. Yager L.M., Garcia A.F., Wunsch A.M., Ferguson S.M. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *J. Neurosci.* 2015; 301: 529–541. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033 PMID: 26116518.
4. Stancheva S.L., Alova L.G. Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging effects of nootropic drugs. *Gen. Pharmacol.* 1994; 25(5): 981–987. PMID: 7835648.
5. Birkmayer J.G.D., Birkmayer W. Improvement of disability and akinesia of patients with Parkinson's disease by intravenous substitution. *Ann Clin & Lab Sci.* 1987; 17(1): 32–35. PMID: 3579206.
6. Green C.R., Wilson C.J. The basal ganglia. In: Swanson L.W., Bjorklund A., Hokfelt T. (eds) *Integrated systems of the CNS, Part III. Cerebellum, Basal ganglia, Olfactory system. Handbook of chemical neuroanatomy. Amsterdam: Elsevier, 1996. 12. 583 p.*
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen C. van. *The Human Central Nervous System.* Springer, 2008. 967 p. DOI 10.1007/978-3-540-34686-9.
8. Steiner H., Tseng K.Y. *Handbook of basal ganglia structure and function.* London: Academic, 2010. 704 p.
9. Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience.* 2013; 251: 21–32. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.09.077 PMID: 23069756.
10. Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S. et al. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiology of aging.* 1986; 7(4): 277–286. PMID: 3748270.
11. Itzev D.E., Lolova I., Lolov S., Usunoff K.G. Age-related changes in the synapses of the rat's neostriatum. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109(1): 80–89. DOI:10.1076/apab.109.1.80.4279 PMID: 11471075.
12. Leontovich T.A., Fedorov A.A., Mukhina J.K. et al. Neuron species and neuron categories of human striatum. Moscow: «Sputnik +». 2015. 132 p.
13. Peters A., Kaiserman-Abramof I.R. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am J Anat.* 1970; 127(4): 321–356.
14. Pickel V.M., Segal M. *The Synapse: Structure and Function.* Elsevier, 2013. 512 p.
15. Wilson C., Groves P., Kitai S., Linder J. Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 1983; 3(2): 383–388.
16. Dall'Oglio A., Dutra A.C., Jorge E., et al. The human medial amygdala: structure, diversity, and complexity of dendritic spines. *Journal of Anatomy.* 2015; 227(4): 440–459. DOI:10.1111/joa.12358 PMID: 26218827
17. von Bossanyi P, Becher M. Quantitative study of the dendritic spines of lamina V pyramidal neurons of the frontal lobe in children with severe mental retardation. *J Hirnforsch.* 1990; 31(2): 181–192. PMID: 2358662.
18. Young K.A., Thompson P.M., Cruz D.A. et al. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls. *Neurobiology of Stress.* 2015; 2: 67–72. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2015.07.002 PMID: 26844242.
19. Krstonošić B., Milošević N., Gudović R. et al. Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: a revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis. *Anatomical Science International.* 2012; 87(3): 115–125. DOI: 10.1007/s12565-012-0131-4 PMID: 22467038.
20. Graveland G.A., DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res.* 1985; 327(1–2): 307–311 PMID: 3986508.
21. Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B. et al. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex.* 2003; 13(9): 950–61. PMID: 12902394.

22. Jacobs B., Driscoll L., Schall M. Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol.* 1997; 386(4):661–680. PMID: 9378859.
23. Мухина Ю.К., Федоров А.А. Исследование структурных изменений нейронов второго слоя энторинальной коры мозга взрослого человека. *Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация. Мат-лы Всерос. науч. конф. М.: Научный мир, 2014: 705–710.*
24. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging.* 2009; 30(1): 137–146. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.006 PMID: 17570563.
25. Nakamura S., Akiguchi I., Kameyama M., Mizuno N. Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.* 1985; 65(3–4): 281–284. PMID: 3976364.
26. Scheibel M.E., Lindsay R.D., Tomiyasu U., Scheibel A.B. Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol.* 1975; 47(3): 392–403. PMID: 48474.
27. Cruz-Sanchez F.F., Cardozo A., Tolosa E. Neuronal changes in the substantia nigra with aging: a Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54(1): 74–81. PMID: 7815082.
28. Cupp C.J., Uemura E. Age-related changes in prefrontal cortex of Macaca mulatta: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol.* 1980; 69(1): 143–163. PMID: 6771151.
29. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci.* 2010; 30(22): 7507–7515. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010 PMID: 20519525.
30. Geinisman Y., deToledo-Morrell L., Morrell F. et al. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus.* 1992; 2(4): 437–444. DOI: 10.1002/hipo.450020411 PMID: 1308200.
31. Itzev D.E., Lolov S.R., Usunoff K.G. Aging and synaptic changes in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 2003; 27(2–3): 75–82. PMID: 14570152.
32. Arellano J.I., Benavides-Piccione R., DeFelipe J., Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007; 1(1): 131–143. DOI: 10.3389/neuro.01.1.1.010.2007 PMID: 18982124.
33. Spacek J., Hartmann M. Three-dimensional analysis of dendritic spines. Quantitative observations related to dendritic spine and synaptic morphology in cerebral and cerebellar cortices. *Anat. Embryol.* 1983; 167(2): 289–310. PMID: 6614508.
22. Jacobs B., Driscoll L., Schall M. Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol.* 1997; 386(4): 661–680. PMID: 9378859.
23. Mukhina Yu.K., Fedorov A.A. [Study of structural changes of neurons in adult human entorhinal cortex, layer two]. In: [Fundamental problems of neuroscience: functional asymmetry, neuroplasticity and neurodegeneration. Materials of the All-Russian Scientific Conference]. Moscow; 2014: 705–710. (in Russ.)
24. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging.* 2009; 30(1): 137–146. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.006 PMID: 17570563.
25. Nakamura S., Akiguchi I., Kameyama M., Mizuno N. Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.* 1985; 65(3–4):281–284. PMID: 3976364.
26. Scheibel M.E., Lindsay R.D., Tomiyasu U., Scheibel A.B. Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol.* 1975; 47(3):392–403. PMID: 48474.
27. Cruz-Sanchez F.F., Cardozo A., Tolosa E. Neuronal changes in the substantia nigra with aging: a Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54(1): 74–81. PMID: 7815082.
28. Cupp C.J., Uemura E. Age-related changes in prefrontal cortex of Macaca mulatta: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol.* 1980; 69(1): 143–163. PMID: 6771151.
29. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci.* 2010; 30(22): 7507–7515. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010 PMID: 20519525.
30. Geinisman Y., deToledo-Morrell L., Morrell F. et al. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus.* 1992; 2(4): 437–444. DOI: 10.1002/hipo.450020411 PMID: 1308200.
31. Itzev D.E., Lolov S.R., Usunoff K.G. Aging and synaptic changes in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 2003; 27(2–3):75–82. PMID: 14570152.
32. Arellano J.I., Benavides-Piccione R., DeFelipe J., Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007; 1(1): 131–143. DOI: 10.3389/neuro.01.1.1.010.2007 PMID: 18982124.
33. Spacek J. and Hartmann, M. Three-dimensional analysis of dendritic spines. Quantitative observations related to dendritic spine and synaptic morphology in cerebral and cerebellar cortices *Anat Embryol.* 1983; 167(2): 289–310. PMID: 6614508.

Информация об авторах: Иванов Михаил Викторович – м.н.с. лаб. функциональной морфохимии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 925 714-22-06; e-mail: Putamen@list.ru;
Кутукова К.А. – м.н.с. лаб. нейронной структуры мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Бережная Л.А. – д.б.н., зав. лаб. нейронной структуры мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Mikhail V. Ivanov, junior researcher of the Laboratory of Functional Morphochemistry, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, per. Obukha 5, Moscow, 105064 Russia. Tel.: +7-925-7142206; e-mail: Putamen@list.ru;
Kristina A. Kutukova, junior researcher of the Laboratory of Neural Structure of the Brain, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Larisa A. Berezhnaya, D.Sci (Biol.), Head of the Laboratory of Neural Structure of the Brain, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии

О.В. Семенова, С.Л. Тимербаева, Р.Н. Коновалов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя (фМРТп) оценивает состояние низкочастотных колебаний BOLD-сигнала, отражающих спонтанную нейрональную активность различных отделов головного мозга. Таким образом, фМРТп позволяет визуализировать синхронность генерации определенных нейрофизиологических феноменов со стороны различных, в том числе удаленных друг от друга, отделов центральной нервной системы, связывая их в функциональные сети и оценивая коннективность мозга в норме и при патологии. Данная методика хорошо проявила себя при изучении нейродегенеративных заболеваний. В настоящем обзоре представлены результаты применения фМРТп при наиболее распространенных формах первичной фокальной дистонии (блефароспазм, цервикальная дистония) в сопоставлении с данными нагрузочной фМРТ и некоторых других технологий нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, воксел-ориентированная морфометрия). В большом числе исследований показано, что фМРТп позволяет оценить нарушения церебральной архитектуры и сложные нейросетевые перестройки у больных с фокальными дистониями, в том числе на фоне применения ботулинического токсина. Это способствует более глубокому изучению патофизиологических основ фокальных дистоний и многообразных механизмов ботулинотерапии при данных заболеваниях, включая центральные (непрямые) механизмы действия ботулотоксина.

Ключевые слова: функциональная МРТ покоя, фокальная дистония, блефароспазм, писчий спазм, цервикальная дистония, сеть пассивного режима работы головного мозга.

Для цитирования: Семенова О.В., Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н. Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 48–54.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.7

The potential of resting-state functional magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of primary focal dystonia

Olga V. Semenova, Sofiya L. Timerbaeva, Rodion N. Kononov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Resting-state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) assesses the state of low-frequency fluctuations of the BOLD-signal showing spontaneous neuronal activity in different areas of the brain. Hence, R-fMRI allows one to visualize the synchronicity of generation of certain neurophysiological phenomena in different regions of the central nervous system, including the ones being remote from one another, by linking them into a functional network and assessing brain connectivity in normal state and in pathology. This technique has proved itself in the study of neurodegenerative diseases. In this review, we present the results of using R-fMRI for the most common forms of primary focal dystonia (blepharospasm and cervical dystonia) compared to the data of task-based fMRI and some other neuroimaging technologies such as positron emission tomography and voxel-based morphometry. It has been demonstrated in many studies that R-fMRI allows to assess disturbances in cerebral architecture and complex rearrangements in the neural network in patients with focal dystonia, including those after administration of botulinum toxin. This makes it possible to study more thoroughly the pathophysiological foundations of focal dystonia and the variety of mechanisms of botulinum toxin therapy in patients with these pathologies, including the central (indirect) mechanisms of action of botulinum toxin.

Keywords: resting-state functional MRI, focal dystonia, blepharospasm, writer's cramp, cervical dystonia, default mode network.

For citation: Semenova O.V., Timerbaeva S.L., Kononov R.N. [The potential of resting-state functional magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of primary focal dystonia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 48–54. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.7

Дистония — клинически и генетически гетерогенное двигательное расстройство, характеризующееся насильственными повторяющимися сокращениями мышц одного или более участков тела и приводящими к формированию патологических поз [1]. Дистония занимает третье место по частоте заболеваемости среди двигательных расстройств после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [2]. Распространенность первичной дистонии в популяции весьма вариабельна. По данным наиболее масштабного европейского эпидемиологического исследования, частота случаев первичной дистонии составила 152 на 1 млн населения, из которых на долю фокальных форм дистонии приходилось 10,8–12,6 на 100 тыс. населения, в том числе цервикальной дистонии — 5,1–6,3 на 100 тыс. населения, блефароспазма — 3,1–4,1 на 100 тыс. населения, писчего спазма — 1,1–1,7 на 100 тыс. населения [3].

Клинические проявления дистонии оказывают значительное влияние на качество жизни больных: у 67–75% больных дистонические гиперкинезы сопровождаются болью, в 25–50% случаев отмечается депрессия [4]. Ухудшение качества жизни и нарушение двигательной активности ограничивают профессиональную деятельность больных, что делает проблему диагностики и лечения дистонии социально и экономически значимой.

Классификация дистонии по критериям Европейской федерации неврологических обществ и Общества двигательных расстройств (EFNS-MDS) основывается на этиологии (первичные, наследственно-дегенеративные, вторичные формы), возрасте дебюта заболевания (раннее и позднее начало) и анатомическом распространении гиперкинеза (фокальная, сегментарная, мультифокальная, гемипарализованная формы) [5]. К частым формам дистонии относят первичные фокальные синдромы — блефароспазм (БСП), цервикальная дистония (ЦД), писчий спазм (ПС).

Цервикальная дистония, наиболее распространенная форма фокальной дистонии, характеризуется устойчивыми насильственными и нередко болезненными мышечными сокращениями, приводящими к формированию патологических поз головы [3, 6]. По мере прогрессирования заболевания в процесс вовлекаются новые мышечные группы, что сопровождается изменением положения головы в нескольких плоскостях. Клиническая симптоматика ЦД обычно развивается в первые 5 лет, принимая затем стабильное течение. Насильственные гиперкинезы мышц шеи значительно ухудшают качество жизни больных, приводя к состоянию инвалидизации [7].

Блефароспазм — вторая по распространенности форма фокальной дистонии. Блефароспазм обычно начинается с учащенного моргания, прогрессируя до спазмов круговых мышц глаз с насильственным смыканием век, что приводит к значительным затруднениям в повседневной и профессиональной жизни пациентов [8, 9]. Нередко первые проявления БСП представлены «сенсорными» симптомами в виде сухости или слезоточивости глаз, фотофобии и т.п. [9, 10]. После нескольких лет эпизодических проявлений заболевания спазмы становятся все более сильными и длительными. В тяжелых случаях следствием БСП является инвалидизирующее состояние, получившее название «функциональная слепота» [9].

Писчий спазм — фокальная форма дистонии, определяемая как «задаче-специфичная» и приводящая к трудностям при письме [11, 12]. ПС является наиболее часто встречающейся

ся дистонией действия [3], нарушающей строго определенный вид манипуляций — письмо, и относящейся к группе профессиональных дистоний [1]. ПС классифицируется как простой (трудности возникают только при письме), прогрессирующий (трудности при письме сопровождаются проблемами при выполнении других простых действий, таких как расчесывание волос и др.) и дистонический (трудности при письме сочетаются с трудностями при выполнении других задач, причиной которых является спазм мышц кисти и предплечья) [1].

Патофизиологические механизмы развития первичной дистонии до сих пор остаются недостаточно изученными, однако имеются данные о влиянии на дебют заболевания как генетических, так и внешних факторов. Главная роль в мультифакторной природе дистонии отводится генетической предрасположенности [13, 14].

Изучение функциональной и структурной организации головного мозга при фокальных формах первичной дистонии стало возможным благодаря внедрению в практику новых технологий нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). Данные методы позволили выявить многоуровневые структурно-функциональные и метаболические нарушения, включающие расстройство активации, мозговой перфузии и объема серого вещества на различных уровнях ЦНС (корковые зоны, подкорковые ядра, мозжечок). Полученные данные подтверждают взгляд на дистонию как на *нейросетевое расстройство*, характеризующееся патологической пластичностью мозга и вовлечением различных отделов моторного и сенсорного кругов [15–20].

ПЭТ-исследования показали значительное увеличение метаболизма глюкозы в области зрительного бугра и моста головного мозга у больных с блефароспазмом, свидетельствуя о возможной ключевой роли гиперактивности таламуса в патофизиологии заболевания [21]. В случаях блефароспазма выявлено также увеличенное поглощение глюкозы в правой задней и левой передней частях поясной извилины [21, 22].

ПЭТ головного мозга пациентов с ЦД характеризовалась снижением связывания меченых лигандов с D2-дофаминовыми рецепторами в скорлупе [23]. Результаты других ПЭТ-исследований указывают на усиление кровотока в ипсилатеральных гиперактивным мышцам шеи регионах — париетальной доле, затылочной коре, и его снижение в контралатеральном полушарии — дополнительной моторной и первичной сенсомоторной коре [24]. Использование жестов, корригирующих патологическую позу головы, сопровождалось уменьшением кровотока в контралатеральной (по отношению к дистоническому гиперкинезу) моторной коре [24]. Двустороннее увеличение метаболизма глюкозы в боковых лобных и парацентральных областях коры у пациентов с фокальными формами первичной дистонии было связано с ее гиперметаболизмом в контралатеральных чечевицеобразных ядрах, в области моста и среднего мозга [25].

Исследования с применением ВОМ-технологии выявили изменения плотности серого вещества у пациентов с БСП, ЦД и ПС по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [26, 27].

Двустороннее увеличение плотности серого вещества отмечалось в первичной соматосенсорной и моторной коре у больных с ПС, тогда как для пациентов с БСП были характерны изменения в базальных ядрах [20]. В случаях ЦД результаты ВОР были представлены уменьшением серого вещества в скорлупе с двусторонним увеличением в хвостатом ядре; описаны также изменения в других частях базальных ядер и зрительном бугре, характеризующиеся увеличением серого вещества в правом внутреннем бледном шаре, двусторонним увеличением серого вещества в вентральной части полосатого тела (*nucleus accumbens*) и внутреннем сегменте бледного шара [6, 28].

фМРТ

Внедрение в клиническую практику метода фМРТ позволяет картировать функциональное состояние головного мозга. Данный метод, основанный на BOLD-контрасте (*blood oxygenation level dependent*), отражает зависимость величины МР-сигнала от уровня содержания дезоксигемоглобина. В научной практике наиболее распространен метод фМРТ, определяющий уровень активации коры головного мозга при выполнении пациентом какого-либо задания (*task-fMRI*).

Наиболее частыми объектами фМРТ-исследований дистонии были пациенты с БСП и ПС. У данной категории больных в сравнении с контрольной группой выявлена гиперактивность первичной соматосенсорной коры и каудальной части дополнительной моторной области [20, 29–31].

При заданиях, не провоцирующих симптоматику ПС, отмечалась низкая активность соматосенсорной коры и дополнительной моторной области с отсутствием активации базальных ганглиев [30]. В то же время задания, вызывающие ПС, сопровождались более высокой активацией с вовлечением базальных ядер, зрительного бугра, первичной соматосенсорной коры и мозжечка.

Спазмы круговых мышц глаз при БСП характеризовались активацией субрегиона скорлупы, а также фронтальной и парietальной областей, дополнительной моторной области, первичной соматосенсорной коры и мозжечка [18]. Полагают, что выявляемая активация скорлупы при БСП указывает на центральную роль полосатого тела в патофизиологии данного фенотипа фокальных дистоний, а произвольные открывания и закрывания глаз приводят к активации ростральной области передней части поясной извилины. Результаты контролируемых фМРТ-исследований БСП показали также значительно большую активацию зон передней зрительной и моторной коры, центральной области зрительного бугра и мозжечка в сравнении с контролем. Обнаруженные зоны активации предположительно представляют гиперактивность корковой цепи, связывающей зрительную кору, лимбическую систему, дополнительную моторную кору, мозжечок и супрануклеарный путь [32]. Методом фМРТ выявлено также наличие зоны сниженной активации в поясной извилине доминантного полушария при выполнении пациентами с БСП моторного задания, провоцирующего дистонический гиперкинез [20, 33].

фМРТ-исследования пациентов с ЦД продемонстрировали у этих больных снижение активации соматосенсорной коры [34].

Проведенный метаанализ региональных церебральных изменений, связанных с выполняемыми сенсомоторными заданиями, позволил предположить, что различные формы идиопатической дистонии имеют общие нарушения сенсомоторной интеграции [35].

фМРТ покоя

фМРТ покоя (фМРТп) представляет собой один из новых методов нейровизуализации, способный предоставить объективную информацию о патофизиологически значимых изменениях «функциональной архитектуры» головного мозга при разных фенотипах первичной фокальной дистонии. фМРТп оценивает низкочастотные (<0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, характеризуя тем самым степень спонтанной коактивации пространственно различных регионов ЦНС в покое (т.е. при отсутствии задач или стимулов). Анализ проводится на основе сходства временных характеристик нейрональной активности анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга – *функциональной связности* (ФС) [36].

Применение методики фМРТп позволило идентифицировать стандартные *сети покоя* головного мозга. Изучение сетей покоя перспективно для уточнения фундаментальных механизмов развития неврологических заболеваний, при которых взаимодействие этих сетей в головном мозге нарушено [36, 37].

Наиболее часто регистрируемая сеть покоя – *сеть пассивного режима работы головного мозга* (СПРРГМ), включающая предклинье, медиальные лобные отделы, нижние теменные и височные области. Благодаря многочисленным нейровизуализационным исследованиям существует общее мнение о том, что СПРРГМ является особой системой головного мозга, которая преимущественно активна в условиях отсутствия ориентации человека на внешнюю среду [36].

К настоящему моменту в литературе опубликовано небольшое число исследований фМРТп при фокальных формах дистонии. В то же время неуклонно растет количество данных о функциональных и структурных изменениях в сенсорной коре больных с первичной дистонией, играющих ключевую роль в патофизиологии данного двигательного нарушения. Наиболее частыми субъектами подобных исследований являются больные с БСП, ПС и ЦД [38–42].

В случаях БСП результаты фМРТп свидетельствуют о значительном увеличении амплитуды низкочастотных колебаний (АНК) в левых скорлупе, бледном шаре, островной дольке и медиальной префронтальной коре головного мозга. При этом регистрируется также значительное билатеральное уменьшение АНК в соматосенсорных регионах, зрительном бугре, мозжечке, медиальной и задней частях поясной извилины коры головного мозга. Уменьшение АНК в зрительном бугре характерно не только для БСП, но и для других форм первичной фокальной дистонии [41]. Учитывая связь зрительного бугра с различными зонами коры головного мозга, в том числе с теменной, височной и соматосенсорной, логично предположить, что нарушение их сложного взаимодействия лежит в основе развития БСП.

Наличие патологической соматосенсорной интеграции и дисфункциональной активности зрительного бугра у больных БСП можно, по-видимому, использовать в качестве количественного маркера для оценки клинических харак-

теристик заболевания. Так, среднее значение АНК МР-сигнала в области левого зрительного бугра отрицательно коррелирует с оценкой тяжести БСП по шкале Jankovic. В то же время между средней АНК левой орбитофронтальной области и длительностью заболевания была выявлена позитивная корреляция [41].

Полученные данные фМРТп у больных блефароспазмом позволяют предполагать, что в патофизиологии данной формы фокальной дистонии значимую роль могут играть нарушения ФК как в сети пассивного режима работы головного мозга, так и в кортико-стриато-паллидо-таламической сети [42].

Результаты фМРТп у пациентов с ЦД свидетельствуют о многосетевых нарушениях, характеризующихся ослаблением ФК сенсомоторной сети (премоторная кора, первичная и вторичная сенсомоторная кора) с различными областями префронтальной, премоторной коры, верхней теменной доли, т.е. регионов, имеющих отношение к моторному планированию [38]. ФК снижена также между первичной зрительной сетью и префронтальной, премоторной корой, верхней теменной долей и средней височной извилиной. В то же время для состояния некоторых участков префронтальной, премоторной, первичной моторной и визуальной нейронной сети, обеспечивающих исполнительные функции, характерно усиление ФК.

Предполагают, что уменьшение ФК сенсомоторной и первичной зрительной сетей является нейрональным субстратом, нарушающим планирование движений и пространственную ориентацию у больных с ЦД. Увеличение ФК в теменно-лобной сети в свою очередь может иметь первичную природу и быть причиной развития патологических движений или выполнять компенсаторную функцию, направленную на реорганизацию с целью уменьшения последствий нарушения проектирования движений, вызванных патологией в сенсомоторной и первичной зрительной сетях [38].

Полученные данные позволили предполагать, что изменения в этих двух сетях покоя указывают на первичный дефицит моторного планирования и нарушенное восприятие пространства при ЦД, что подтверждается восстановлением связи между данными сетями и некоторыми из указанных зон при воздействии ботулинического токсина.

Учитывая, что во время стандартного (нагрузочного) фМРТ-исследования активация вовлеченных в дистонию мышц у пациентов с ЦД невозможна, изучение изменений ФК по результатам фМРТп может стать оптимальным объективным методом оценки функциональных нарушений головного мозга при данном заболевании.

При фМРТп у пациентов с ПС выявлены нарушения ФК между регионами головного мозга, ответственными за письмо, а также дисфункция корково-подкорковых кругов, вовлекающих соматосенсорную кору, области взаимодействия сенсорной и моторной систем и скорлупу контралатерально пораженной руке [29, 38, 43, 44]. Есть данные и об уменьшении ФК между верхней теменной и прецентральной областями у данной категории больных [38]. Ослабление ФК в корково-мозжечковых сетях в покое согласуется с гипотезой о патогенетической роли мозжечка в развитии фокальной дистонии. Уменьшение корково-подкорковых связей указывает на наличие более генерализованных на-

рушений в базальных ганглиях, таламокорковых связях, расположенных за пределами основных сенсомоторных областей, измененных при ПС. Поскольку пациенты с ПС являются асимптомными в состоянии покоя, выявленные функциональные нарушения могут быть отражением либо основной патологии, либо компенсаторных нейропластических изменений сетевой структуры при данном заболевании [29]. Редуцированная коннективность отмечалась также между верхней теменной долей и дорзальным прецентральной регионом, контролирующими функцию письма [38]. Особый интерес представляет тот факт, что выявленные различия между больными с ПС и группой здорового контроля наблюдались в состоянии покоя и только в полушарии, контралатеральной по отношению к пораженной руке. Данные результаты дополняют современное представление о патофизиологическом субстрате ПС, а именно, свидетельствуют о наличии повреждения, не связанного со структурами, которые отвечают за функцию письма.

Таким образом, обнаруженные у больных с фокальными формами первичной дистонии нарушения ФК многочисленных нейрональных сетей свидетельствуют об участии в патогенезе данных заболеваний трех сетей покоя: сенсомоторной, зрительной и сети, обеспечивающей исполнительные функции. Кроме того, продемонстрирована взаимосвязь состояния ФК с клиническими характеристиками заболевания [38].

В целом повреждение сетевой архитектуры у пациентов с различными формами дистонии представлено патологической экспансией или сокращением нейросообществ, например, разрушением связей базальных ядер с мозжечком, потерей ключевого региона информационного трансфера в премоторной коре и отчетливой редукцией ФК в сенсомоторном и лобно-теменном регионах. Данные изменения позволяют предполагать, что ФД представляет собой расстройство крупномасштабных сетей, где патологические взаимодействия приводят к широкому повреждению функциональных связей и могут составлять основу патофизиологии ФД [45]. Идентифицируемые с помощью фМРТп патофизиологические изменения ФК, возможно, могут быть использованы в будущем в качестве потенциальных биомаркеров различных форм ФД [46].

фМРТ на фоне ботулинотерапии

Особый интерес с точки зрения оценки функционального состояния головного мозга вызывает изучение дистонии с помощью фМРТ и фМРТп на фоне проводимого лечения. Это имеет большое значение для поиска патогенетически значимых эффективных терапевтических методик.

Современной терапией выбора пациентов с фокальными формами дистонии являются инъекции миорелаксанта локального действия – ботулинического токсина типа А (БТА). Введение препаратов БТА в дистонические мышцы приводит к уменьшению гиперкинезов и значительному улучшению качества жизни больных, вплоть до возможного развития лечебной ремиссии [20, 34, 47–52]. Недавние исследования показали не только прямой эффект БТА на нервно-мышечное соединение. Инъекции препаратов БТА в дистонические мышцы способны дистанционно индуцировать изменения в центральных сенсомоторных схемах. Известно, что БТА действует через альфа- и гамма-мотонейроны, блокируя в мышечных веретенах афферентный вход. Центральный эффект БТА, таким образом, являет-

ся непрямым, а изменение сенсорной обратной связи из инъецированных дистонических мышц-мишеней может приводить к корковой реорганизации в виде нейропластического ответа на периферические сенсорные нарушения. Вызываемое лечением восстановление связанных с моторным планированием регионов подтверждает современную гипотезу о ключевой роли дефицита моторного планирования в патофизиологии дистонии [39].

По данным фМРТ, эффективная терапия больных с БСП локальными инъекциями БТА приводит к нормализации сниженной активации левой поясной извилины и появлению новых зон активности в левом предклинье и правой верхней затылочной извилине [20].

Ботулинотерапия ЦД сопровождалась снижением активации ипсилатеральной дополнительной моторной и дорсальной премоторной коры. Сенсомоторные карты показали также значительное снижение активации базальных ганглиев. В целом нарушения сенсомоторной активации при ЦД выходили за пределы сетей, контролирующих пораженную часть тела, и их значимое изменение или «нормализация» могут быть расценены как индуцированные лечением БТА [53].

Результаты немногочисленных опубликованных исследований фМРТп свидетельствуют об улучшении ФК, а именно о ее частичной нормализации, у пациентов с ЦД на фоне терапии БТА: речь идет о восстановлении нарушенной ФК в сенсомоторной и первичной зрительной сетях [38]. Эффективное лечение БТА больных с ЦД приводило к реду-

кции активации ипсилатеральной дополнительной моторной зоны, первичной соматосенсорной коры и дорсальной премоторной коры, а также к усилению активации вторичной контралатеральной сенсомоторной коры и островка. Предполагают, что подобные изменения ФК могут быть как первичными, так и вторичными (возможно, компенсаторного характера) [39, 40].

Исследование С. Delnooz и соавт. у больных с ЦД до лечения выявило редуцированную ФК среднедорзальной части зрительного бугра и наружной части правого бледного шара с сетью, охватывающей левые лобно-теменные регионы [40]. При этом для передней части зрительного бугра была характерна тенденция к билатеральному повышению ФК с сетью, объединяющей сенсомоторные зоны. Среди результатов данной работы представляет интерес выявленная способность терапии БТА индуцировать реорганизацию ФК в сети, включающей, главным образом, (пре)фронтальные зоны, средневентральную часть правого полосатого тела и наружную часть правого бледного шара.

Проведение дальнейших исследований фМРТп при фокальной дистонии будет способствовать уточнению имеющихся патогенетически значимых связей между нарушениями ФК и тяжестью заболевания, а также изучению возможной коррекции этих нарушений с помощью ботулинотерапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Marsden C.D., Quinn N.P. The dystonias. *BMJ: British Medical Journal*. 1990; 300(6718): 139. PMID: 2105790.
2. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *European journal of neurology*. 2010; 17(s1): 9–14. PMID: 20590802. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x.
3. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative G. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Journal of neurology*. 2000; 247(10): 787–92. PMID: 11127535.
4. Kuypers D.J., Parra V., Aerts S. et al. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Movement Disorders*. 2011; 26(7): 1206–17. PMID: 21484874. DOI: 10.1002/mds.23709.
5. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*. 2011; 18(1): 5–18. PMID: 20482602. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
6. Phukan J., Albanese A., Gasser T., Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(12): 1074–85. PMID: 22030388. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70232-0.
7. Camfield L., Ben-Shlomo Y., Warner T.T. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Movement disorders*. 2002; 17(4): 838–41. PMID: 12210891. DOI: 10.1002/mds.10127.
8. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *Journal of neurology*. 2003; 250(10): 1145–51. PMID: 14586593. DOI: 10.1007/s00415-003-0236-8.
9. Nicoletti A., Aoki L., Nahas T.R., Matayoshi S. Essential blepharospasm: literature review. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2010; 73(5): 469–73. PMID: 21225137.
10. Тимербаева С.Л. Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(2):48–54.
11. Gordon N.S. Focal dystonia, with special reference to writer's cramp. *International journal of clinical practice*. 2005; 59(9): 1088–90. PMID: 16115186. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00603.x.
12. Rhoad R.C., Stern P.J. Writer's cramp – a focal dystonia: etiology, diagnosis, and treatment. *The Journal of hand surgery*. 1993; 18(3): 541–4. PMID: 8515033. DOI: 10.1016/0363-5023(93)90109-G.
13. Hallett M., Evinger C., Jankovic J., Stacy M. Update on blepharospasm Report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*. 2008; 71(16): 1275–82. PMID: 18852443. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327601.46315.85.

References

1. Marsden C.D., Quinn N.P. The dystonias. *BMJ: British Medical Journal*. 1990; 300(6718):139. PMID: 2105790.
2. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *European journal of neurology*. 2010; 17(s1): 9–14. PMID: 20590802. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x.
3. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative G. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Journal of neurology*. 2000; 247(10): 787–92. PMID: 11127535.
4. Kuypers D.J., Parra V., Aerts S. et al. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Movement Disorders*. 2011; 26(7): 1206–17. PMID: 21484874. DOI: 10.1002/mds.23709.
5. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*. 2011; 18(1): 5–18. PMID: 20482602. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
6. Phukan J., Albanese A., Gasser T., Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(12): 1074–85. PMID: 22030388. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70232-0.
7. Camfield L., Ben-Shlomo Y., Warner T.T. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Movement disorders*. 2002; 17(4): 838–41. PMID: 12210891. DOI: 10.1002/mds.10127.
8. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *Journal of neurology*. 2003; 250(10): 1145–51. PMID: 14586593. DOI: 10.1007/s00415-003-0236-8.
9. Nicoletti A., Aoki L., Nahas T.R., Matayoshi S. Essential blepharospasm: literature review. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2010; 73(5): 469–73. PMID: 21225137.
10. Timerbaeva S.L. [Role of model neuroimaging in the studies of focal dystonia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2012; 6(2): 48–54 (in Russ.).
11. Gordon N.S. Focal dystonia, with special reference to writer's cramp. *International journal of clinical practice*. 2005; 59(9): 1088–90. PMID: 16115186. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00603.x.
12. Rhoad R.C., Stern P.J. Writer's cramp – a focal dystonia: etiology, diagnosis, and treatment. *The Journal of hand surgery*. 1993; 18(3): 541–4. PMID: 8515033. DOI: 10.1016/0363-5023(93)90109-G.
13. Hallett M., Evinger C., Jankovic J., Stacy M. Update on blepharospasm Report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*. 2008; 71(16): 1275–82. PMID: 18852443. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327601.46315.85.

14. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(2): 55–60.
15. Delmaire C., Vidailhet M., Elbaz A. et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*. 2007; 69(4): 376–80. PMID: 17646630. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266591.49624.1a.
16. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61(9): 1228–31. PMID: 14610125.
17. Egger K., Mueller J., Schocke M. et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement Disorders*. 2007; 22(11): 1538–42. PMID: 17588241. DOI: 10.1002/mds.21619.
18. Schmidt K.E., Linden D., Goebel R. et al. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology*. 2003; 60(11): 1738–43. PMID: 12796523.
19. Zoons E., Booiij J., Nederveen A.J. et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – a review. *Neuroimage*. PMID: 21349339. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.045 2011; 56(3): 1011–20.
20. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: дис. ...канд. мед. наук. Москва. 2012: 232 с.
21. Suzuki Y., Mizoguchi S., Kiyosawa M. et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *Journal of neurology*. 2007; 254(7): 890–6. PMID: 17325818. DOI: 10.1007/s00415-006-0468-5.
22. Kerrison J.B., Lancaster J.L., Zamarripa F.E. et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *American journal of ophthalmology*. 2003; 136(5): 846–52. PMID: 14597035.
23. Singer C., Velickovic M. Cervical dystonia: etiology and pathophysiology. *Neurologic clinics*. 2008; 26: 9–22. PMID: 18603165.
24. Velickovic M., Benabou R., Brin M.F. Cervical dystonia. *Drugs*. 2001; 61(13): 1921–43. PMID: 11708764.
25. Eidelberg D., Moeller J.R., Ishikawa T. et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain*. 1995; 118(6): 1473–84. PMID: 8595478.
26. Garraux G., Bauer A., Hanakawa T. et al. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Annals of neurology*. 2004; 55(5): 736–9. PMID: 15122716. DOI: 10.1002/ana.20113.
27. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A. et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Movement disorders*. 2007; 22(8): 1117–23. PMID: 17443700. DOI: 10.1002/mds.21495.
28. Pantano P., Totaro P., Fabbri G. et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *American journal of neuroradiology*. 2011; 32(1): 81–4. PMID: 20947646. DOI: 10.3174/ajnr.A2242.
29. Dresel C., Li Y., Wilzeck V. et al. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014; 85(11): 1245–52. PMID: 24706945. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307127.
30. Hu X-Y., Wang L., Liu H., Zhang S-Z. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chinese medical journal*. 2006; 119(15): 1263–71. PMID: 16919185.
31. Oga T., Honda M., Toma K. et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*. 2002; 125(4): 895–903. PMID: 11912121.
32. Baker R.S., Andersen A.H., Morecraft R.J., Smith C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. *Journal of neuro-ophthalmology*. 2003; 23(1): 11–5. PMID: 12616082.
33. Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Фокальная дистония: картирование церебральных моторных зон с помощью функциональной МРТ. *Неврологический журнал*. 2012; 17(3): 23–29.
34. Opavský R., Hluštík P., Otruba P., Kaňovský P. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: a functional MRI study. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 306(1): 71–5. PMID: 21492880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.040.
35. Løkkegaard A., Herz D.M., Haagensen B.N. et al. Altered sensorimotor activation patterns in idiopathic dystonia – an activation likelihood estimation meta-analysis of functional brain imaging studies. *Human brain mapping*. 2016; 37(2): 547–57. PMID: 26549606. DOI: 10.1002/hbm.23050.
36. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34(10): 1866–72. PMID: 22936095. DOI: 10.3174/ajnr.A3263.
37. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 39–44.
38. Delnooz C.S., Helmich R.C., Toni I., van de Warrenburg B. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Movement Disorders*. 2012; 27(11): 1425–31. PMID: 22886735. DOI: 10.1002/mds.25029.
39. Delnooz C.S., Pasman J.W., Beckmann C.F., van de Warrenburg B. Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS one*. 2013; 8(5): e62877. PMID: 23650536. DOI: 10.1371/journal.pone.0062877.
40. Delnooz C.S., Pasman J.W., Beckmann C.F., van de Warrenburg B. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Structure and*
41. Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. [Genetics of hereditary forms of dystonia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(2): 55–60 (in Russ.).
42. Delmaire C., Vidailhet M., Elbaz A. et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology*. 2007; 69(4): 376–80. PMID: 17646630. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266591.49624.1a.
43. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61(9): 1228–31. PMID: 14610125.
44. Egger K., Mueller J., Schocke M. et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement Disorders*. 2007; 22(11): 1538–42. PMID: 17588241. DOI: 10.1002/mds.21619.
45. Schmidt K.E., Linden D., Goebel R. et al. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology*. 2003; 60(11): 1738–43. PMID: 12796523.
46. Zoons E., Booiij J., Nederveen A.J. et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – a review. *Neuroimage*. PMID: 21349339. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.045 2011; 56(3): 1011–20.
47. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: дис. ...канд. мед. наук. Москва. 2012: 232 с.
48. Suzuki Y., Mizoguchi S., Kiyosawa M. et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *Journal of neurology*. 2007; 254(7): 890–6. PMID: 17325818. DOI: 10.1007/s00415-006-0468-5.
49. Kerrison J.B., Lancaster J.L., Zamarripa F.E. et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *American journal of ophthalmology*. 2003; 136(5): 846–52. PMID: 14597035.
50. Singer C., Velickovic M. Cervical dystonia: etiology and pathophysiology. *Neurologic clinics*. 2008; 26: 9–22. PMID: 18603165.
51. Velickovic M., Benabou R., Brin M.F. Cervical dystonia. *Drugs*. 2001; 61(13): 1921–43. PMID: 11708764.
52. Eidelberg D., Moeller J.R., Ishikawa T. et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain*. 1995; 118(6): 1473–84. PMID: 8595478.
53. Garraux G., Bauer A., Hanakawa T. et al. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Annals of neurology*. 2004; 55(5): 736–9. PMID: 15122716. DOI: 10.1002/ana.20113.
54. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A. et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Movement disorders*. 2007; 22(8): 1117–23. PMID: 17443700. DOI: 10.1002/mds.21495.
55. Pantano P., Totaro P., Fabbri G. et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *American journal of neuroradiology*. 2011; 32(1): 81–4. PMID: 20947646. DOI: 10.3174/ajnr.A2242.
56. Dresel C., Li Y., Wilzeck V. et al. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014; 85(11): 1245–52. PMID: 24706945. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307127.
57. Hu X-Y., Wang L., Liu H., Zhang S-Z. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chinese medical journal*. 2006; 119(15): 1263–71. PMID: 16919185.
58. Oga T., Honda M., Toma K. et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*. 2002; 125(4): 895–903. PMID: 11912121.
59. Baker R.S., Andersen A.H., Morecraft R.J., Smith C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. *Journal of neuro-ophthalmology*. 2003; 23(1): 11–5. PMID: 12616082.
60. Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. [Фокальная дистония: картирование церебральных моторных зон с помощью функциональной МРТ]. *Неврологический журнал*. 2012; 17(3): 23–29 (in Russ.).
61. Opavský R., Hluštík P., Otruba P., Kaňovský P. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: a functional MRI study. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 306(1): 71–5. PMID: 21492880. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.040.
62. Løkkegaard A., Herz D.M., Haagensen B.N. et al. Altered sensorimotor activation patterns in idiopathic dystonia – an activation likelihood estimation meta-analysis of functional brain imaging studies. *Human brain mapping*. 2016; 37(2): 547–57. PMID: 26549606. DOI: 10.1002/hbm.23050.
63. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34(10): 1866–72. PMID: 22936095. DOI: 10.3174/ajnr.A3263.
64. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. [Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(4): 39–44 (in Russ.).
65. Delnooz C.S., Helmich R.C., Toni I., van de Warrenburg B. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Movement Disorders*. 2012; 27(11): 1425–31. PMID: 22886735. DOI: 10.1002/mds.25029.
66. Delnooz C.S., Pasman J.W., Beckmann C.F., van de Warrenburg B. Task-free functional MRI in cervical dystonia reveals multi-network changes that partially normalize with botulinum toxin. *PLoS one*. 2013; 8(5): e62877. PMID: 23650536. DOI: 10.1371/journal.pone.0062877.
67. Delnooz C.S., Pasman J.W., Beckmann C.F., van de Warrenburg B. Altered striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Structure and*

- Function. 2015; 220(1): 513–23. PMID: 24259114. DOI: 10.1007/s00429-013-0671-y.
41. Yang J., Luo C., Song W. et al. Altered regional spontaneous neuronal activity in blepharospasm: a resting state fMRI study. *Journal of neurology*. 2013; 260(11): 2754–60. PMID: 23900755. DOI: 10.1007/s00415-013-7042-8.
42. Zhou B., Wang J., Huang Y. et al. A resting state functional magnetic resonance imaging study of patients with benign essential blepharospasm. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013; 33(3): 235–40. PMID: 23636105. DOI: 10.1097/WNO.0b013e31828f69e5.
43. Hinkley L.B., Sekihara K., Owen J.P. et al. Complex-value coherence mapping reveals novel abnormal resting-state functional connectivity networks in task-specific focal hand dystonia. *Frontiers in neurology*. 2013; 4: 149. PMID: 24133480. DOI: 10.3389/fneur.2013.00149.
44. Mohammadi B., Kollewke K., Samii A. et al. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Human brain mapping*. 2012; 33(4): 840–8. PMID: 21484954. DOI: 10.1002/hbm.21250.
45. Battistella G., Termsarasab P., Ramdhani R.A. et al. Isolated focal dystonia as a disorder of large-scale functional networks. *Cerebral Cortex*. 2017; 27(2): 1203–1215. PMID: 26679193. DOI: 10.1093/cercor/bhw313.
46. Battistella G., Fuertinger S., Fleysher L. et al. Cortical sensorimotor alterations classify clinical phenotype and putative genotype of spasmodic dysphonia. *European journal of neurology*. 2016; 23(10): 1517–27. PMID: 27346568. DOI: 10.1111/ene.13067.
47. Camargo C., Cattai L., Teive H. Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment. *Toxins*. 2015; 7(6): 2321–35. PMID: 26110508. DOI: 10.3390/toxins7062321.
48. Colosimo C., Tiple D., Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotoxicity research*. 2012; 22(4): 265–73. PMID: 22359151. DOI: 10.1007/s12640-012-9314-y.
49. Horwath-Winter J., Bergloeff J., Floegel I. et al. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *British journal of ophthalmology*. 2003; 87(1): 54–6. PMID: 12488263.
50. Mills R.R., Pagan F.L. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. *Patient preference and adherence*. 2015; 9: 725. PMID: 26082621. DOI: 10.2147/PPA.S75459.
51. Ramirez-Castaneda J., Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. *Toxins*. 2013; 5(2): 249–66. PMID: 23381141. DOI: 10.3390/toxins5020249.
52. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Ботулотоксин-А – высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000; (5): 32–5.
53. Nevrlly M., Hlustik P., Otruba P. et al. Changes in sensorimotor network activations after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia. A functional MRI study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18: 71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70356-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70356-X).
- striatal and pallidal connectivity in cervical dystonia. *Brain Structure and Function*. 2015; 220(1): 513–23. PMID: 24259114. DOI: 10.1007/s00429-013-0671-y.
41. Yang J., Luo C., Song W. et al. Altered regional spontaneous neuronal activity in blepharospasm: a resting state fMRI study. *Journal of neurology*. 2013; 260(11): 2754–60. PMID: 23900755. DOI: 10.1007/s00415-013-7042-8.
42. Zhou B., Wang J., Huang Y. et al. A resting state functional magnetic resonance imaging study of patients with benign essential blepharospasm. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2013; 33(3): 235–40. PMID: 23636105. DOI: 10.1097/WNO.0b013e31828f69e5.
43. Hinkley L.B., Sekihara K., Owen J.P. et al. Complex-value coherence mapping reveals novel abnormal resting-state functional connectivity networks in task-specific focal hand dystonia. *Frontiers in neurology*. 2013; 4: 149. PMID: 24133480. DOI: 10.3389/fneur.2013.00149.
44. Mohammadi B., Kollewke K., Samii A. et al. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Human brain mapping*. 2012; 33(4): 840–8. PMID: 21484954. DOI: 10.1002/hbm.21250.
45. Battistella G., Termsarasab P., Ramdhani R.A. et al. Isolated focal dystonia as a disorder of large-scale functional networks. *Cerebral Cortex*. 2017; 27(2): 1203–1215. PMID: 26679193. DOI: 10.1093/cercor/bhw313.
46. Battistella G., Fuertinger S., Fleysher L. et al. Cortical sensorimotor alterations classify clinical phenotype and putative genotype of spasmodic dysphonia. *European journal of neurology*. 2016; 23(10): 1517–27. PMID: 27346568. DOI: 10.1111/ene.13067.
47. Camargo C., Cattai L., Teive H. Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment. *Toxins*. 2015; 7(6): 2321–35. PMID: 26110508. DOI: 10.3390/toxins7062321.
48. Colosimo C., Tiple D., Berardelli A. Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in craniocervical dystonia: a systematic review. *Neurotoxicity research*. 2012; 22(4): 265–73. PMID: 22359151. DOI: 10.1007/s12640-012-9314-y.
49. Horwath-Winter J., Bergloeff J., Floegel I. et al. Botulinum toxin A treatment in patients suffering from blepharospasm and dry eye. *British journal of ophthalmology*. 2003; 87(1): 54–6. PMID: 12488263.
50. Mills R.R., Pagan F.L. Patient considerations in the treatment of cervical dystonia: focus on botulinum toxin type A. *Patient preference and adherence*. 2015; 9: 725. PMID: 26082621. DOI: 10.2147/PPA.S75459.
51. Ramirez-Castaneda J., Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. *Toxins*. 2013; 5(2): 249–66. PMID: 23381141. DOI: 10.3390/toxins5020249.
52. Timerbaeva S.L., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. [Botulinum toxin-A is a highly effective treatment for focal dystonias]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000; (5): 32–5 (in Russ.).
53. Nevrlly M., Hlustik P., Otruba P. et al. Changes in sensorimotor network activations after botulinum toxin type A injections in patients with cervical dystonia. A functional MRI study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18: 71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70356-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70356-X).

Информация об авторах: Семенова Ольга Владимировна – асп. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: semenovaov@me.com;
Тимербаева С.Л. – д.м.н., руководитель лаб. клинических исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалов Р.Н. – к.м.н., ст. н.с. отделения лучевой диагностики, ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Olga V. Semenova, PhD-student of the 5th Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoe shosse, 80. E-mail: semenovaov@me.com ;
Sofiya L. Timerbaeva, D. Sci (Med.), Head of the Department of Clinical Trials, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rodion N. Kononov, PhD, senior researcher of the Neuroradiology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Электрофизиологические методы оценки количества двигательных единиц

А.Ф. Муртазина, А.И. Белякова-Бодина, А.Г. Брутян

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Различные неврологические заболевания, при которых страдают мотонейроны или их аксоны, приводят к снижению количества функционирующих двигательных единиц (ДЕ). Подсчет количества сохранных ДЕ имеет значение в оценке прогрессирования патологического процесса, связанного с гибелью мотонейронов. Количественная оценка ДЕ, как правило, невозможна методами рутинной электромиографии. Поэтому на протяжении последних десятилетий ведется поиск электрофизиологических методов оценки количества ДЕ, которые на сегодняшний день объединяются под общим названием MUNE (Motor Unit Number Estimation). Первая публикация MUNE датирована 1971 г. С тех пор появились многообещающие, более точные и менее трудоемкие модификации, предложены новые способы подсчета ДЕ. В последние годы мы наблюдаем возрастающий интерес к MUNE в связи с поиском новых методов лечения болезни двигательного нейрона, определения их эффективности и динамического контроля течения заболевания. Сегодня MUNE рассматривается как потенциальный биомаркер при проведении клинических испытаний новых способов лечения болезни двигательного нейрона. В обзоре изложены доступные методики MUNE, приведены их сравнительные характеристики, преимущества и недостатки каждого из них, обсуждается опыт и перспективы их применения.

Ключевые слова: двигательные единицы, электромиография, MUNE, болезнь двигательного нейрона.

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Белякова-Бодина А.И., Брутян А.Г. Электрофизиологические методы оценки количества двигательных единиц. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 55–65.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.8

Electrophysiological methods for estimation of the number of motor units

Aysylu F. Murtazina, Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Amayak G. Brutyan

Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical
and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Various neurological diseases involving motor neurons or their axons lead to decrease in the number of functioning motor units (MU). Counting the number of intact MUs plays significant role in assessing the progression of the pathological process associated with motor neuron death. Quantitative estimation of MUs using routine electromyography methods is usually impossible. Therefore, electrophysiological methods for estimation of the number of MUs, currently known under the common name MUNE (motor unit number estimation), are being discovered over the past decades. The first publication on MUNE was issued in 1971. Since that time, promising, more accurate, and less time-consuming modifications have been developed, and new MU counting methods have been proposed. In recent years, we can see increasing interest in MUNE in connection with the search for new treatments for motor neuron disease, assessment of their effectiveness, and dynamic control of the disease. Today, MUNE is considered as a potential biomarker in clinical trials of new treatments for motor neuron disease. This review presents the available MUNE techniques, describes their comparative characteristics, advantages and disadvantages of each method, and discusses the experience and prospects of their application.

Keywords: motor units, electromyography, MUNE, motor neuron disease.

For citation: Murtazina A.F., Belyakova-Bodina A.I., Brutyan A.G. [Electrophysiological methods for estimation of the number of motor units]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 55–65. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.8

Введение

Двигательная единица (ДЕ) является основным морфо-функциональным элементом нервно-мышечного аппарата и состоит из мотонейрона и всех иннервируемых им мышечных волокон. Различные неврологические заболева-

ния, при которых страдают мотонейроны или их аксоны, приводят к снижению количества функционирующих ДЕ. Рутинная электромиография (ЭМГ) помогает определить факт поражения мотонейрона, но не позволяет оценить количество сохранных ДЕ. В частности, одна и та же амплитуда максимального моторного ответа (М-ответ) мо-

жет отражать различное количество ДЕ. Вскоре после поражения мотонейрона или аксонов амплитуда М-ответа снижается, однако затем в результате феномена коллатеральной реиннервации, может возрасти – при том, что количество ДЕ остается прежним. Подсчет количества сохранных ДЕ может иметь значение в дифференциальной диагностике заболеваний, однако еще более значимой представляется его роль в оценке прогрессирования патологического процесса. Количественная оценка сохранных ДЕ рассматривается сегодня как важный биомаркер в оценке эффективности новых разрабатываемых технологий лечения болезни двигательного нейрона. Поэтому на протяжении последних десятилетий ведется поиск электрофизиологических методов оценки количества ДЕ, которые на сегодняшний день объединяются под общим названием MUNE (*Motor Unit Number Estimation*). Следует отметить, что разработка методов MUNE осложняется тем, что сегодня не существует альтернативных достоверных способов определения истинного количества ДЕ. В частности, гистологические исследования периферических нервов не позволяют дифференцировать двигательные и чувствительные волокна большого диаметра [1]. Отсутствие «золотого стандарта» затрудняет оценку достоверности существующих и предлагаемых новых методов MUNE.

Каким должен быть «идеальный» метод оценки ДЕ? Известно, что существуют различные типы двигательных единиц. Малые по размеру мотонейроны имеют меньший диаметр аксонов, способны развивать слабое, но устойчивое тоническое сокращение, тогда как большие мотонейроны с их большим по диаметру аксоном, с высокой степенью миелинизации и скоростью проведения иннервируют мышечные волокна, которые могут развивать быстрое и сильное сокращение, но менее устойчивы к утомлению. Регистрируемая амплитуда потенциалов ДЕ (ПДЕ) зависит от количества иннервируемых ею мышечных волокон и расстояния до электродов. Поскольку амплитуды ответов разных ДЕ отличаются, в идеале необходимо иметь возможность измерения амплитуды каждой отдельной ДЕ, что на практике невозможно. Поэтому почти все методы MUNE основаны на измерении амплитуды относительно небольшого количества ДЕ с последующим усреднением. Вычисляется так называемая «средняя амплитуда» одной ДЕ. Количество ДЕ вычисляется путем деления амплитуды максимального М-ответа на полученную среднюю амплитуду ДЕ. Таким образом, погрешность любого метода будет в значительной степени зависеть от выборки доступных для регистрации и включенных в анализ ДЕ.

Первые шаги на пути MUNE были сделаны А. McComas. В своем обзоре [2] автор вспоминает, что мысль о возможном подсчете количества ДЕ возникла у него в 1967 г., когда он, сидя в лаборатории в качестве испытуемого, помогал докторам R. Johns и С. Brown в работе по определению порогов возбудимости моторных и сенсорных волокон одного и того же нерва. Постепенное повышение силы тока приводит вначале к появлению первого, низковольтного моторного ответа, а дальнейшее постепенное повышение интенсивности стимуляции вызывает скачкообразное увеличение амплитуды ответов (по типу феномена «все или ничего»). Это наблюдение привело А. McComas к мысли, что каждое последующее увеличение интенсивности стимула приводит к возбуждению нового аксона (соответственно новой ДЕ) с соответствующим увеличением амплитуды суммарного ответа. В последующем это предположение было подтверждено в эксперименте с

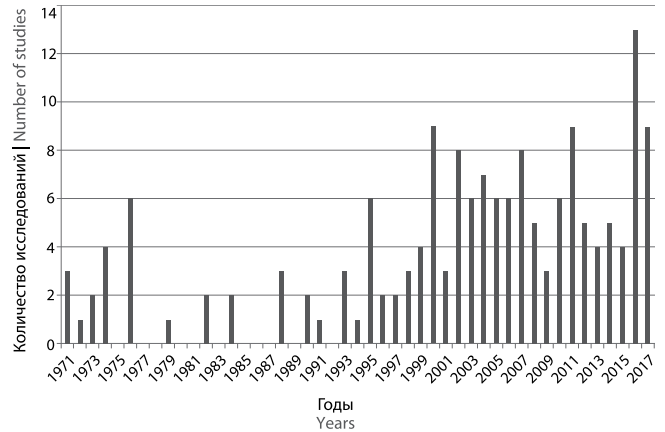


Рис. 1. Количество публикаций по MUNE по данным PubMed, начиная с 1971 г. (результаты запроса “motor unit number estimation”)

Fig. 1. The number of publications on MUNE according to PubMed since 1971 (“motor unit number estimation” query results)

помощью метода коллизии [3]. Разделив амплитуду максимального суммарного ответа на амплитуду одной ДЕ, можно получить общее количество ДЕ. Публикация в 1971 г. работы А. McComas о методе подсчета ДЕ сразу же вызвала появление большого количества работ в этой области.

Возможность компьютерной обработки данных привела к возникновению второй волны интереса к MUNE в 1980-х гг. и разработке новых методов оценки количества ДЕ, в том числе статистических. Появилось немало публикаций, описывающих применение методов MUNE при различных нозологиях [4–15]. История развития электрофизиологических методов количественной оценки ДЕ характерна тем, что периоды относительного «затишья» неоднократно сменяются всплесками публикаций (рис. 1), что обычно совпадает с предложением нового способа MUNE и исследованиями по его сравнению с предложенными ранее методиками. Тем не менее MUNE пока не нашла широкого применения в клинической практике, что обусловлено в первую очередь трудоемкостью предложенных методик. Однако в последние годы мы снова наблюдаем появление большого количества публикаций на тему оценки количества ДЕ в связи с поиском новых методов лечения, определения его эффективности и динамического контроля течения заболевания.

Краткое описание электрофизиологических методов оценки количества ДЕ

С тех пор как был разработан первый способ оценки количества двигательных единиц – MUNE, появилось множество его модификаций. Среди них можно выделить большую группу методов пошаговой стимуляции, основанных на постепенном приращении силы тока и последовательном вовлечении «новых» моторных единиц в результате возбуждения «новых» аксонов в составе исследуемого нерва. Некоторые модификации нашли широкое применение в исследовательской практике, остальные используются реже в связи с высокой вариабельностью показателей или трудоемкостью выполнения методики.

Метод пошаговой стимуляции (incremental stimulation) первоначально был предложен А. McComas с соавт. в 1971 г. [16]. В основе метода – стимуляционная элек-

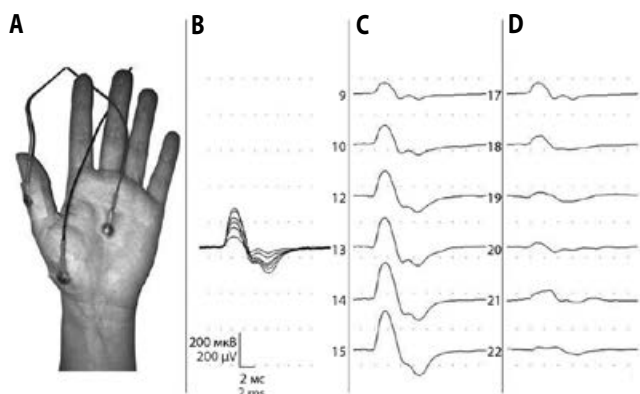


Рис. 2. Метод пошаговой стимуляции по McComas

A – расположение электродов при записи моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis* (APB). Активный электрод находится в проекции двигательной точки APB, референтный – на фаланге большого пальца, заземляющий – на ладони.

B – стимуляция срединного нерва. При постепенном увеличении силы тока скачкообразно возрастает амплитуда ответа, называемая инкрементом, соответствует включению новой ДЕ. Отображены 6 инкрементов.

C – те же ответы, отображенные по отдельности.

D – форма отдельных потенциалов ДЕ, полученная путем программного вычитания из каждого моторного ответа предыдущего, полученного на более низкой интенсивности стимуляции

Fig. 2. McComas incremental stimulation method

A – location of electrodes when recording motor response from the *m. abductor pollicis brevis* (APB). The active electrode is located in the projection of the motor point of the APB, the reference – on the phalanx of the thumb, the ground – on the palm.

B – median nerve stimulation. Gradual increase in current results in abrupt increase in response amplitude, so called increment, which corresponds to recruitment of a new MU. Six increments are shown.

C – the same responses are shown separately.

D – the shape of individual MU potentials resulting from software-assisted subtraction of the previous motor response obtained with lower stimulation intensity from each successive motor response

тронеиомиография. Регистрирующие электроды располагаются в проекции исследуемой мышцы так же, как и при исследовании проведения по моторным волокнам нервов (рис. 2). Стимуляция нерва осуществляется в дистальной точке током минимальной силы. При постепенном увеличении силы тока при определенном пороговом значении возникает моторный ответ минимальной амплитуды. При дальнейшем повышении силы тока форма ответа изменяется, и амплитуда меняется скачкообразно. Каждое такое повышение амплитуды называется инкрементом и объясняется добавлением новой ДЕ, так как порог возбуждения аксонов различных мотонейронов отличается. Таким образом получают 8–10 инкрементов и высчитывают их среднюю амплитуду, которая условно принимается за амплитуду ответа одной ДЕ. Количество ДЕ вычисляется путем деления максимальной амплитуды моторного ответа на полученную амплитуду одной ДЕ.

Оригинальной методике пошаговой стимуляции посвящено большое количество публикаций [16–22]. В целом этот метод показал высокую воспроизводимость показателей как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с поражением мотонейронов. При этом для проведения исследования не требуется дополнительных программ, время исследования одной мышцы занимает около 10–15 мин. Вместе с тем были обнаружены недостатки метода. Первоначальный вариант пошагового исследования не исключает возможности одновременной стиму-

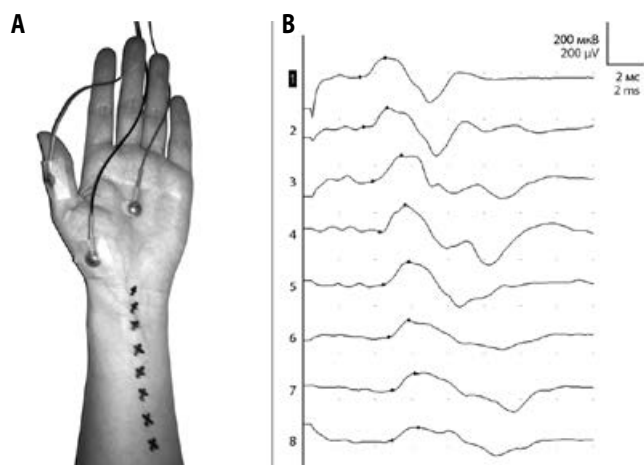


Рис. 3. Метод MPS

A – точки стимуляции срединного нерва при проведении исследования по методу MPS.

B – при стимуляции срединного нерва в каждой точке получено по одному моторному ответу по типу феномена «все или ничего» (первый низкоамплитудный моторный ответ при постепенном увеличении интенсивности стимула). Обращает внимание увеличение латентности ответов с увеличением расстояния от стимулирующего до регистрирующего электрода

Fig. 3. MPS method

A – the point of median nerve stimulation in the MPS study.

B – median nerve stimulation produced one “all-or-none” motor response at each point (first low-amplitude motor response with gradually increasing stimulus intensity). It is noteworthy, that response latency increases with increase in the distance between stimulating and recording electrodes

ляции аксонов двух и более ДЕ с примерно одинаковым порогом возбуждения. В англо-язычной литературе этот феномен называется альтернативой. Для решения этой проблемы были предложены методы, рассмотренные ниже.

Стимуляции множества точек (multiple-point stimulation, MPS) – метод, предполагающий стимуляцию нерва в нескольких точках (рис. 3). Предложен впервые Н.С. Milner-Brown и W.F. Brown в 1976 г. [23]. В своих работах авторы показали, что только первые (один или два) инкременты амплитуды моторного ответа действительно соответствуют добавлению одной новой ДЕ. При последующем увеличении интенсивности стимуляции наблюдается феномен альтернативы, а именно, одновременное или попеременное включение нескольких ДЕ вследствие примерно одинакового порога возбуждения их аксонов, что приводит к ошибочному занижению показателей MUNE. Поэтому было предложено оценивать лишь первый ответ, усредненный при одной и той же силе тока. Стимуляция нерва в нескольких точках позволяет набрать достаточное количество ответов для анализа, обычно в количестве 8–10. При этом рассчитывается средняя амплитуда ответа ДЕ и высчитывается значение MUNE путем деления значения амплитуды моторного ответа, полученного при супрамаксимальной стимуляции нерва, на среднюю амплитуду одной ДЕ. Метод MPS в многочисленных исследованиях показал высокую воспроизводимость [10, 23–30]. Методика выполнима на любом электромиографе, при определенном опыте специалиста исследование одной мышцы занимает около 15–20 мин. Метод оказался более точным в сравнении с первоначальным по А. McComas, но несколько более трудоемким.

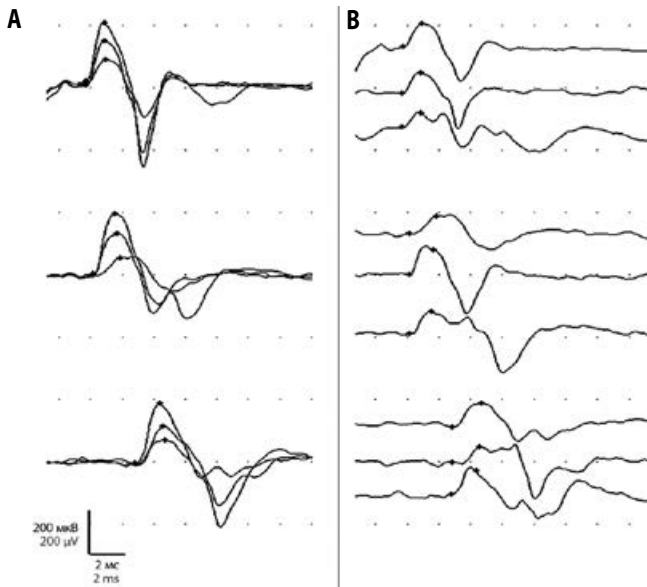


Рис. 4. Адаптированный метод MPS
А – моторные ответы, полученные с APB при пошаговой стимуляции срединного нерва в трех точках. При стимуляции в каждой точке получено по три инкремента, что соответствует 3-м ДЕ, всего 9 ДЕ. Для вычисления средней амплитуды ответа одной ДЕ суммируются амплитуды полученных максимальных ответов в каждой точке с последующим делением на 9.
В – форма отдельных потенциалов ДЕ, полученная путем программного вычитания из 2-го и 3-го ответов предыдущего. Выполняется отдельно для каждой точки стимуляции

Fig. 4. Adapted MPS method
А – motor responses obtained from APB during incremental median nerve stimulation at three points. Stimulation at each point produced three increments, which corresponds to 3 MUs, a total of 9 MUs were produced. The average response amplitude of one MU was calculated by summing up the amplitudes of maximal response at each point, followed by dividing the result by 9.
В – the shape of individual MU potentials, obtained by software-assisted subtraction of previous response from the 2nd and 3rd one. It is performed separately for each stimulation point

Адаптированный метод MPS (A-MPS) предложен F. Wang и P.J. Delwaide в 1995 г. [27]. Этот метод вычисления количества ДЕ представляет собой сочетание двух описанных выше методов и довольно часто применяется в настоящее время в различных клинических исследованиях [28–30]. Техника заключается в пошаговой стимуляции нерва в трех точках с получением в каждой из них не одного, как при стандартном MPS, а трех инкрементов (рис. 4). Это позволяет сократить время исследования за счет уменьшения количества точек стимуляции нерва. Последующие расчеты средней амплитуды одной ДЕ и количества ДЕ не отличаются от предыдущих методов. В исследованиях динамики течения бокового амиотрофического склероза (БАС) с применением описываемой методики показана возможность довольно четкого отслеживания утраты ДЕ (около 9% в месяц) [30]. Применение метода MPS в практике ограничено возможностью исследования только дистальных мышц конечностей. При исследовании проксимальной мускулатуры возникают затруднения, связанные с малым количеством доступных точек для стимуляции коротких нервов.

Метод STA MUNE (spike-triggered averaging) позволяет исследовать не только дистальные, но и проксимальные мышцы конечностей. Был предложен W.F. Brown с соавт. в 1988 г. [31]. Метод заключается в одновременной записи потенциалов двигательных единиц внутримышечным

и накожным способами, в связи с чем возникает потребность в особом программном обеспечении, позволяющем осуществлять двухканальную запись с концентрического игольчатого и поверхностных электродов. Потенциалы ДЕ в игольчатой ЭМГ (триггер) позволяют идентифицировать отдельные потенциалы ДЕ в поверхностной ЭМГ с последующим их усреднением. В отличие от вышеперечисленных методик ответы для анализа набираются при активном легком сокращении мышцы, а не стимуляцией нерва электрическим током. Подсчет ДЕ осуществляется путем деления амплитуды моторного ответа, полученного при супрамаксимальной стимуляции нерва, на среднюю амплитуду набранных потенциалов ДЕ. Распространение метода ограничено в связи с его инвазивностью и необходимостью специального программного обеспечения. К тому же метод STA подразумевает исследование только малых мотонейронов, так как набор потенциалов ДЕ может осуществляться лишь при легком мышечном сокращении. С целью увеличения диапазона исследуемых спинальных мотонейронов метод в последующем был модифицирован.

Метод STA MUNE с декомпозицией (DE-STA) [32, 33] основан на выделении потенциалов ДЕ из интерференционной кривой, записанной при разной силе сокращения мышцы. Выделение потенциалов ДЕ из интерференционного паттерна (декомпозиция) требует наличия специального программного обеспечения. Однако запись при разной силе сокращения мышцы позволяет включить в анализ потенциалы ДЕ не только малых, но и больших мотонейронов. Также этот метод требует меньших временных затрат (как правило, не более 10–15 мин).

Статистический метод оценки количества ДЕ (STAT MUNE), разработанный J.R. Daube в 1988 г. [4; 34], относится к методам пошагового исследования. STAT MUNE основан на предположении, что вариабельность величины моторного ответа при одной и той же интенсивности стимуляции отражает неодинаковое количество ответивших аксонов и соответственно ДЕ. Сложный статистический алгоритм основан на предположении, что по мере увеличения интенсивности электрической стимуляции включение новых ДЕ и увеличение величины суммарного ответа описывается распределением Пуассона. Метод позволяет учесть влияние феномена альтернации на показатели MUNE. В начале исследования выстраивается кривая зависимости амплитуды моторного ответа от интенсивности стимула, которая в норме соответствует распределению Пуассона (рис. 5). Затем выбираются несколько «окон» с наибольшими «скачками» амплитуды при возрастании тока, которые предположительно соответствуют включению одной или нескольких ДЕ, в пределах каждого «окна» нерв стимулируется многократно током одной и той же интенсивности. Таким образом, в анализ включаются как малые, так и большие ДЕ, что является несомненным преимуществом STAT MUNE в сравнении с остальными пошаговыми методами оценки количества ДЕ. Однако это преимущество сопровождается значительными недостатками: требуется наличие специальной довольно сложной программы статистической обработки полученных данных, а многократная электрическая стимуляция дискомфорта для пациента.

Метод оценки количества двигательных единиц, основанный на вычислении параметров F-волны (**F-wave MUNE**) был разработан в качестве альтернативного метода в 1994 г. D.W. Stashuk с соавт. [35]. Методика F-волны, одна из

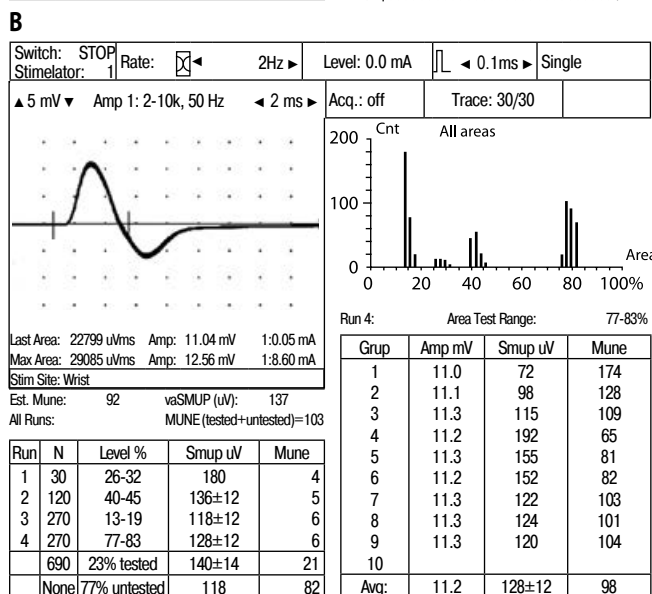
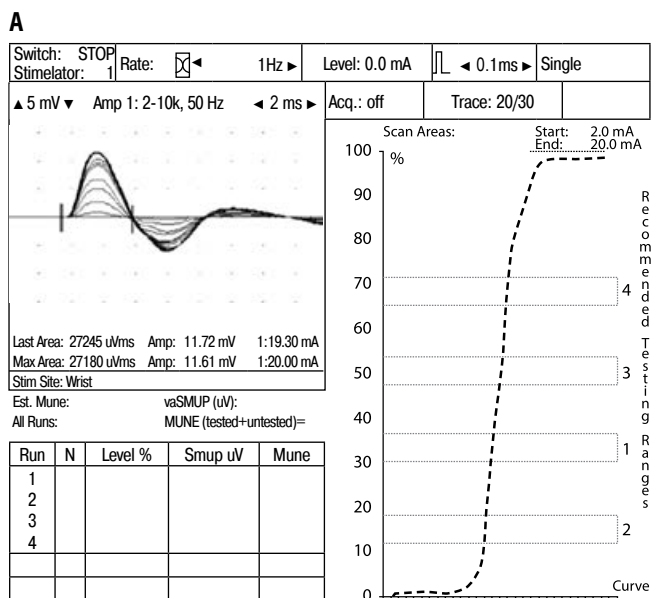


Рис. 5. Метод STAT MUNE

A – кривая зависимости амплитуды моторного ответа от интенсивности стимула, которая в норме соответствует распределению Пуассона. На основе кривой выбираются несколько «окон» с наибольшими скачками амплитуд ответов при постепенном повышении интенсивности стимуляции.

B – заключительное окно и результаты статистической обработки полученных данных в программе STAT MUNE после тестирования в выбранных «окнах»

Fig. 5. STAT MUNE method

A – the plot of the motor response amplitude as a function of stimulus intensity, which normally corresponds to Poisson distribution. The curve is used to select several “windows” with the highest response amplitude step, when gradually increasing stimulation intensity.

B – the final window and the results of statistical data processing in the STAT MUNE program after testing in selected “windows”

часто применяемых в рутинной практике, заключается в супрамаксимальной стимуляции нерва с регистрацией поздних ответов, отражающих результат ретроградного распространения потенциала действия по моторному волокну и возвратного возбуждения одного или нескольких мотонейронов спинного мозга. Предполагается, что суб-

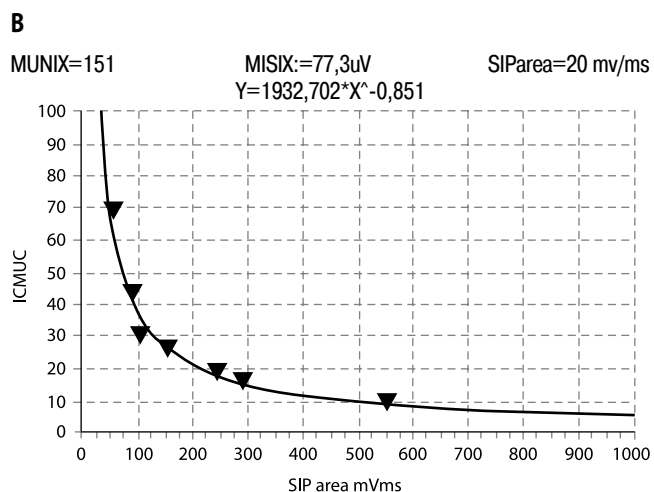
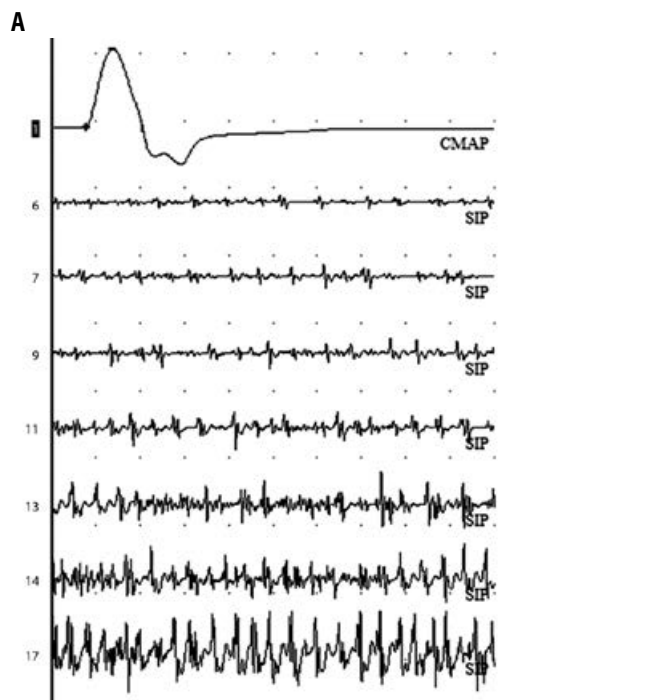


Рис. 6. Метод MUNIX

A – на первой трассе представлен максимальный М-ответ, полученный с APB при стимуляции срединного нерва. На нижних семи трассах показаны записи интерференционного паттерна ЭМГ, зарегистрированные теми же кожными электродами на разной силе произвольного сокращения.

B – регрессионная кривая, экстраполированная до минимального значения, при котором согласно «идеальной модели» интерференционный паттерн теоретически представляет собой последовательность потенциалов работающих, но не перекрывающихся друг друга ДЕ. В данном примере индекс MUNIX равен 151. Вычислялся также показатель MUSIX (=77uV), полученный делением М-ответа на индекс MUNIX. Данный параметр может косвенно отражать среднюю амплитуду потенциала ДЕ

Fig. 6. MUNIX methods

A – the first line shows the maximum M-response obtained from APB with median nerve stimulation. The lower seven lines show the EMG interference pattern recorded with the same cutaneous electrodes at different voluntary contraction force.

B – the regression curve extrapolated to a minimum value, when, according to the “ideal model”, theoretical interference pattern is the sequence of potentials of the working, but not overlapping MUs. In this example, MUNIX index is 151. MUSIX index was also calculated (=77uV) by dividing the M-response by MUNIX index. This parameter can indirectly reflect the average amplitude of MU potential

максимальная стимуляция приводит к возвратному возбуждению обычно одного мотонейрона. Последнее и легло в основу метода F-wave MUNE. Для оценки ДЕ нерв стимулируется многократно (до 300 раз). Из всей выборки F-волн отбираются идентичные друг другу, предположительно представляющие собой ответ одной ДЕ. Далее вычисляется средняя амплитуда одной ДЕ и количество двигательных единиц обычным для остальных методов образом.

MUNIX (motor unit number estimation index) – индекс оценки количества двигательных единиц разработан в 2004 г. D.S. Nandedkar с соавт. [36, 37]. Это один из самых молодых, но быстро набирающий популярность и активно применяемый метод количественной оценки ДЕ в клинических испытаниях [38–41], что обусловлено легкостью выполнения методики и минимальным дискомфортом для пациента, сочетающимся с высокими показателями воспроизводимости [42–44]. Вначале выполняется регистрация максимального М-ответа в проекции двигательной точки мышцы. Затем теми же накожными электродами выполняется регистрация интерференционного паттерна ЭМГ на разной силе произвольного сокращения. Выбираются от 6 до 10 эпох (длительностью 300–1000 мс) в диапазоне от минимального до максимального сокращения. Далее выстраивается регрессионная кривая (рис. 6) по показателям площади и мощности моторного ответа и зарегистрированного интерференционного паттерна при разной силе изометрического сокращения. По данным регрессии выполняется экстраполяция до некоторого выбранного минимального значения, при котором согласно «идеальной модели» интерференционная кривая теоретически представляет собой последовательность потенциалов работающих, но не перекрывающих друг друга двигательных единиц. Путем деления амплитуды максимального М-ответа на индекс MUNIX вычисляется другой показатель, который называют MUSIX. Данный параметр может косвенно отражать среднюю амплитуду потенциалов ДЕ. Таким образом, в случае поражения мотонейронов и последующей коллатеральной реиннервации мы можем ожидать снижения индекса MUNIX с одновременным увеличением амплитуды отдельных ДЕ, что должно отражаться на увеличении параметра MUSIX. Несмотря на кажущуюся сложность, алгоритм индекса не требует специального программного обеспечения, возможно построение формул и вычисление в программе Excel. С помощью данного метода возможна оценка количества ДЕ в любой мышце, с которой можно получить максимальный моторный ответ при стимуляции иннервирующего ее нерва. Показатель MUNIX является не абсолютной оценкой количества ДЕ, а индексом, который пропорционален количеству сохраненных ДЕ.

В этом разделе мы представили лишь наиболее известные электрофизиологические методы оценки количества ДЕ. В настоящее время продолжается поиск новых способов и методов такой оценки. В частности, к ним относится метод СМАР SCAN, представленный в 2016 г. Н. Vostock [45]. Недавно опубликованы результаты исследования с применением этого метода при БАС [46], согласно которым чувствительность метода СМАР SCAN превосходит чувствительность методов MPS и MUNIX. Необходимы последующие исследования технологии СМАР SCAN, основным ограничением широкого распространения которой может явиться необходимость установки специально разработанной программы анализа количества ДЕ.

Опыт применения MUNE в клинической практике

Одной из первых областей применения MUNE явилась проблема старения. Чем объясняется снижение мышечной силы? Только лишь атрофическими процессами, снижением мышечной массы? Кроме того, поскольку многие заболевания нервной системы дебютируют в определенном возрасте, необходимо было иметь референтные значения для каждой возрастной группы. Исследования показали, что, по данным MUNE, изменения возникают не только в мышцах, но снижается также и количество функционирующих двигательных единиц; при этом наиболее драматическое снижение происходит после 60 лет [31, 47–50]. Значительно страдают большие ДЕ с быстропроводящими аксонами, что может объяснить также снижение скоростей проведения с возрастом [51].

На сегодня имеется большое количество публикаций о применении MUNE при различных неврологических заболеваниях, в том числе не связанных с поражением мотонейронов спинного мозга. Однако наибольшее количество работ посвящено применению MUNE у пациентов с БАС [52–59], что неудивительно, поскольку БАС является лучшей моделью для исследования гибели мотонейронов. Показана высокая степень корреляции между клиническими проявлениями поражения мотонейронов и изменением MUNE в развернутых стадиях заболевания. При этом на ранних этапах заболевания методы MUNE пока не показывают достаточную чувствительность, чтобы рассматриваться в качестве дополнительного критерия диагностики БАС.

Предпринимаются различные попытки доклинической диагностики БАС, в том числе с применением электрофизиологических методов [61]. Ранее с этой целью исследованы различные параметры количественной игольчатой ЭМГ, джиттера [62–64]. В 2002 г. А. Aggarwal и G. Nicholson обнаружили доклинические изменения показателей STAT MUNE у носителей мутации в гене *SOD1* [64]. В 2016 г. опубликована работа С. Neuwirth с соавт. об изменении показателя MUNIX в клинически не пораженных мышцах у пациентов с БАС за 12 мес до появления симптомов их поражения [65]. Результаты этих исследований в будущем могут быть применены при разработке превентивных мероприятий.

Наибольший интерес сегодня представляют методы оценки количества ДЕ в динамике при проведении клинических испытаний препаратов для лечения БАС. Подсчет количества ДЕ является одним из важных показателей прогрессирования заболевания, поэтому методы, позволяющие количественно оценить динамику гибели ДЕ, привлекают внимание исследователей по всему миру. Еще 20 лет назад К. Felice [9] опубликовал работу по сравнительному анализу клинических и электрофизиологических показателей у пациентов с БАС в динамике и показал, что MUNE (а именно MPS MUNE) является чувствительным методом оценки прогрессирования заболевания. Сравнительные исследования демонстрируют в целом довольно близкие значения воспроизводимости данных, полученных разными методиками MUNE [1], поэтому основными критериями выбора метода для применения в практике являются легкость, быстрота выполнения и переносимость исследования пациентом. В настоящее время наиболее подходящим «кандидатом» для указанной цели представляется метод MUNIX, чем объясняется большое количество исследований MUNIX при БАС в последние годы [39, 42, 43, 66–71].

Можно ожидать снижения показателей MUNE при поражении мотонейронов любой этиологии. Работ по количественной оценке ДЕ при спинальных мышечных атрофиях, полиомиелите, ишемических поражениях спинного мозга значительно меньше, чем при БАС. В рамках спинальной мышечной атрофии представляет интерес определение количества ДЕ у детей [72–74]. Отмечено, что MUNE хорошо переносится детьми и дает больше информации о состоянии нервно-мышечного аппарата в сравнении с другими электрофизиологическими методами. Несмотря на более выраженное клиническое поражение проксимальной мускулатуры, показатели MUNE снижаются и в дистальных мышцах конечностей [72]. У младенцев изменения MUNE не были зафиксированы до появления клинических симптомов, однако замечено резкое снижение показателей более чем на 90% в течение 1–2 мес от дебюта заболевания. Отмечается более выраженное изменение количества ДЕ при СМА 1 типа и менее выраженное при СМА 2 и 3 типов. Исследование MUNE при спинально-бульбарной мышечной атрофии [75, 76] показало вполне ожидаемые изменения: показатели MUNE меняются в соответствии с клиническими проявлениями и могут быть обнаружены до снижения амплитуды моторного ответа, в связи с чем высказано предположение о возможном применении MUNE в оценке течения заболевания еще в начальной его стадии.

Методы количественной оценки ДЕ находят применение не только при заболеваниях, связанных с поражением мотонейронов. Существуют публикации о применении MUNE при наследственных [77] и аутоиммунных полинейропатиях [78, 79]. При этих заболеваниях изменение показателей MUNE, безусловно, не связано с поражением тел нейронов, а может лишь отражать степень поражения аксонов различной этиологии. В частности, наблюдение за динамикой восстановления при острой моторной аксональной нейропатии показало, что на раннем этапе увеличивается амплитуда дистального М-ответа, тогда как индекс MUNE начинает увеличиваться гораздо позже, что, по мнению авторов, подтверждает коллатеральную иннервацию как ранний механизм восстановления с регенерацией нерва на поздних этапах [80]. В ходе исследования пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута авторы обратили внимание на снижение количества ДЕ, по данным MUNE, у пациентов с типом 1А, что свидетельствует, по их мнению, о наличии значительного аксонального поражения у этих пациентов [81–83]. В проведенном у пациентов с диабетической нейропатией исследовании MUNE также обнаружено снижение количества ДЕ, однако ценность исследования этого показателя в динамике пока под вопросом [84].

В ряде работ при синдроме карпального канала [14, 18, 85, 86] показано снижение показателя MUNE, в одной из них проведена параллель между данными электрофизиологической оценки и ультразвукового исследования [87].

Список литературы

1. Gooch C.L., Doherty T.J., Chan K.M. et. al. Motor unit number estimation: a technology and literature review. *Muscle & Nerve*. 2014; 50(6): 884–93. PMID: 25186553 DOI: 10.1002/mus.24442.
2. McComas A.J. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(4): 369–79. DOI:10.1002/mus.880180402. PMID: 7715621.
3. Aoyagi Y., Strohschein F.J., Ming Chan K. Use of the collision technique to improve the accuracy of motor unit number estimation. *Clinical Neurophysi-*

В свое время на основе модели на животных была выдвинута гипотеза о вероятном нейрогенном вкладе в клинику мышечной дистрофии Дюшенна, и первые исследования с применением инкрементального MUNE, казалось, подтвердили эту гипотезу, показав снижение количества ДЕ. Однако последующее тщательно проведенное исследование [20] показало, что вывод ошибочен, поскольку базировался на недостатках выбранных критериев отбора ДЕ, которые не учитывали низкоамплитудные ПДЕ; результаты проведенного анализа проблемы подтвердили, таким образом, первично-мышечный характер поражения.

Исследование у пациентов с предполагаемой полинейропатией и миопатией критических состояний показало, что снижение амплитуды М-ответа сопровождается снижением средней амплитуды ПДЕ без значимого снижения показателя MUNE [88], что говорит в пользу преимущественно миогенного характера поражения у таких пациентов.

У некоторых пациентов с церебральным инсультом, по данным ЭМГ, обнаруживаются признаки денервации, что может указывать на сопутствующее вовлечение также нижнего мотонейрона. В работах с использованием MUNE показано, что у таких пациентов снижается количество функционирующих ДЕ [15, 89]. По мнению некоторых авторов, снижение ДЕ у больных с церебральным инсультом может быть результатом транссинаптической дегенерации спинального мотонейрона.

Заключение

С момента первой публикации А. McComas в 1971 г., предложившего простой, на первый взгляд, алгоритм количественной оценки ДЕ, пройден долгий путь. Методов MUNE стало намного больше, однако поиски «Святого Грааля», как писал еще в 2007 г. J.R. Daube [90], продолжаются, совершенствуются старые и предлагаются новые методики. К настоящему времени накоплен большой опыт исследования MUNE при различных неврологических заболеваниях. Области применения метода расширяются, появляются новые данные о возможном вторичном вовлечении нижнего мотонейрона в патологический процесс при поражениях центральной нервной системы. За последние годы появились новые многообещающие, более точные и, что немаловажно, менее трудоемкие способы подсчета ДЕ, что совпало по времени с формированием запроса на биомаркеры прогрессирования болезни двигательного нейрона для оценки эффективности новых терапевтических технологий. Вероятно, мы очень близко подошли к моменту, когда “MUNE comes of age” [91], и в ближайшее время нас ожидает значительный рост количества исследований с применением технологии MUNE.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Gooch C.L., Doherty T.J., Chan K.M. et. al. Motor unit number estimation: a technology and literature review. *Muscle & Nerve*. 2014; 50(6): 884–93. PMID: 25186553 DOI: 10.1002/mus.24442.
2. McComas A.J. Motor unit estimation: anxieties and achievements. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(4):369-79. DOI:10.1002/mus.880180402. PMID: 7715621.
3. Aoyagi Y., Strohschein F.J., Ming Chan K. Use of the collision technique to improve the accuracy of motor unit number estimation. *Clinical Neurophysi-*

- ology. 2000; 111(7): 1315–9. DOI:10.1016/S1388-2457(00)00318-7. PMID: 10880808.
4. Daube J.R. Statistical estimates of number of motor units in thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residue of poliomyelitis. *Muscle & Nerve*. 1988; 11(9): 957–8.
5. Yang J.F., Stein R.B., Jhamandas J., Gordon T. Motor unit numbers and contractile properties after spinal cord injury. *Annals of Neurology*. 1990; 28(4): 496–502. DOI:10.1002/ana.410280405. PMID: 2252362.
6. Bromberg M. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle & Nerve* 1993; 16(5): 466–71. DOI:10.1002/mus.880160506. PMID: 8515754.
7. Felice K.J. Thenar motor unit number estimates using the multiple point stimulation technique: reproducibility studies in ALS patients and normal subjects. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(12): 1412–6. DOI:10.1002/mus.880181211. PMID: 7477064.
8. Bromberg M.B., Larson W.L. Relationships between motor-unit number estimates and isometric strength in distal muscles in ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139(suppl): 38–42. PMID: 8899656.
9. Felice K. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1997; 20: 179–85. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<179::AID-MUS7>3.0.CO;2-9 PMID: 9040656.
10. Felice K.J. Nerve conduction velocities of single thenar motor axons based on the automated analysis of F waves in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 1998; 21: 756–761. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199806)21:6<756::AID-MUS7>3.0.CO;2-6. PMID: 9585329.
11. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units in ALS patients: application of the adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 109(1): 36–43. DOI: 10.1016/S0924-980X(97)00071-4. PMID: 11003062.
12. Armon C, Brandstater M.E. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 1571–1575. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199911)22:11<1571::AID-MUS13>3.0.CO;2-0. PMID: 10514236.
13. Kuwabara S., Mizobuchi K., Ogawara K., Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 870–873. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<870::AID-MUS9>3.0.CO;2-O PMID: 10398204.
14. Cuturic M., Palliyath S. Motor unit number estimate (MUNE) testing in male patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 2000; 40:67–72. PMID: 10746180.
15. Hara Y., Akaboshi K., Masakado Y., Chino N. Physiologic decrease of single thenar motor units in the F-response in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81:418–423. DOI:10.1053/mr.2000.3872. PMID: 10768529.
16. McComas A.J., Fawcett P.R., Campbell M.J., Sica R.E. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1971; 34(2):121–31. DOI: 10.1136/jnnp.34.2.121. PMID: 5571599.
17. Brown W.F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35(6): 845–52. PMID: 4647858.
18. Brown W.F. Thenar motor unit count estimates in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(2): 194–8. PMID: 4708453.
19. Ballantyne J.P., Hansen S. A new method for the estimation of the number of motor units in a muscle. I. Control subjects and patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37(8): 907–15. PMID: 4425377.
20. Panayiotopoulos C.P., Scarpalezos S., Papapetropoulos T. Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1974; 23(1): 89–98. DOI: 10.1016/0022-510X(74)90145-2 PMID: 4851827
21. Sica R.E., McComas A.J., Upton A.R., Longmire D. Motor unit estimations in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 55–67. PMID: 4360400.
22. Brown W.F., Milner-Brown H.S. Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 249–257. PMID: 180255.
23. Milner-Brown H.S., Brown W.F. New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(3): 258–65. PMID: 932740.
24. Kadrie H.A., Yates S.K., Milner-Brown H.S., Brown W.F. Multiple point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(10): 973–85. PMID: 1003242.
25. Carleton S.A., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 42–51. PMID: 216781.
26. Lomen-Hoerth C., Olney R.K. Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(10): 1525–33. DOI: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1525::AID-MUS8>3.0.CO;2-E. PMID: 11003787.
27. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(9): 969–79. DOI: 10.1002/mus.880180908. PMID: 7643877.
28. Wang F.C., Bouquiaux O., De Pasqua V., Delwaide P.J. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple
- ology. 2000; 111(7): 1315–9. DOI:10.1016/S1388-2457(00)00318-7. PMID: 10880808.
4. Daube J.R. Statistical estimates of number of motor units in thenar and foot muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis or the residue of poliomyelitis. *Muscle & Nerve*. 1988; 11(9): 957–8.
5. Yang J.F., Stein R.B., Jhamandas J., Gordon T. Motor unit numbers and contractile properties after spinal cord injury. *Annals of Neurology*. 1990; 28(4): 496–502. DOI:10.1002/ana.410280405. PMID: 2252362.
6. Bromberg M. Motor unit estimation: reproducibility of the spike-triggered averaging technique in normal and ALS subjects. *Muscle & Nerve* 1993; 16(5): 466–71. DOI:10.1002/mus.880160506. PMID: 8515754.
7. Felice K.J. Thenar motor unit number estimates using the multiple point stimulation technique: reproducibility studies in ALS patients and normal subjects. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(12): 1412–6. DOI:10.1002/mus.880181211. PMID: 7477064.
8. Bromberg M.B., Larson W.L. Relationships between motor-unit number estimates and isometric strength in distal muscles in ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139(suppl): 38–42. PMID: 8899656.
9. Felice K. A longitudinal study comparing thenar motor unit number estimates to other quantitative tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1997; 20: 179–85. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<179::AID-MUS7>3.0.CO;2-9 PMID: 9040656.
10. Felice K.J. Nerve conduction velocities of single thenar motor axons based on the automated analysis of F waves in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 1998; 21: 756–761. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199806)21:6<756::AID-MUS7>3.0.CO;2-6. PMID: 9585329.
11. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units in ALS patients: application of the adapted multiple point stimulation method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 109(1): 36–43. DOI: 10.1016/S0924-980X(97)00071-4. PMID: 11003062.
12. Armon C, Brandstater M.E. Motor unit number estimate-based rates of progression of ALS predict patient survival. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 1571–1575. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199911)22:11<1571::AID-MUS13>3.0.CO;2-0. PMID: 10514236.
13. Kuwabara S., Mizobuchi K., Ogawara K., Hattori T. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis detected by motor unit number estimates. *Muscle & Nerve* 1999; 22: 870–873. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<870::AID-MUS9>3.0.CO;2-O PMID: 10398204.
14. Cuturic M., Palliyath S. Motor unit number estimate (MUNE) testing in male patients with mild to moderate carpal tunnel syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 2000; 40: 67–72. PMID: 10746180.
15. Hara Y., Akaboshi K., Masakado Y., Chino N. Physiologic decrease of single thenar motor units in the F-response in stroke patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81: 418–423. DOI:10.1053/mr.2000.3872. PMID: 10768529.
16. McComas A.J., Fawcett P.R., Campbell M.J., Sica R.E. Electrophysiological estimation of the number of motor units within a human muscle. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1971; 34(2):121–31. DOI: 10.1136/jnnp.34.2.121. PMID: 5571599.
17. Brown W.F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972; 35(6): 845–52. PMID: 4647858
18. Brown W.F. Thenar motor unit count estimates in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(2): 194–8. PMID: 4708453.
19. Ballantyne J.P., Hansen S. A new method for the estimation of the number of motor units in a muscle. I. Control subjects and patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37(8): 907–15. PMID: 4425377.
20. Panayiotopoulos C.P., Scarpalezos S., Papapetropoulos T. Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1974; 23(1): 89–98. DOI: 10.1016/0022-510X(74)90145-2 PMID: 4851827
21. Sica R.E., McComas A.J., Upton A.R., Longmire D. Motor unit estimations in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 55–67. PMID: 4360400.
22. Brown W.F., Milner-Brown H.S. Some electrical properties of motor units and their effects on the methods of estimating motor unit numbers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 249–257. PMID: 180255.
23. Milner-Brown H.S., Brown W.F. New methods of estimating the number of motor units in a muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(3): 258–65. PMID: 932740.
24. Kadrie H.A., Yates S.K., Milner-Brown H.S., Brown W.F. Multiple point electrical stimulation of ulnar and median nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(10): 973–85. PMID: 1003242.
25. Carleton S.A., Brown W.F. Changes in motor unit populations in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 42–51. PMID: 216781.
26. Lomen-Hoerth C., Olney R.K. Comparison of multiple point and statistical motor unit number estimation. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(10): 1525–33. DOI: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1525::AID-MUS8>3.0.CO;2-E. PMID: 11003787.
27. Wang F.C., Delwaide P.J. Number and relative size of thenar motor units estimated by an adapted multiple point stimulation method. *Muscle & Nerve*. 1995; 18(9): 969–79. DOI: 10.1002/mus.880180908. PMID: 7643877.
28. Wang F.C., Bouquiaux O., De Pasqua V., Delwaide P.J. Changes in motor unit numbers in patients with ALS: a longitudinal study using the adapted multiple

- tipule point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1):31-8. DOI:10.1080/146608202317576516. PMID: 12061946.
29. Albrecht E., Kuntzer T. Number of Edb motor units estimated using an adapted multiple point stimulation method: normal values and longitudinal studies in ALS and peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115(3): 557-63. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.001. PMID: 15036050.
30. Shefner J.M., Watson M.L., Simionescu L., et al. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology.* 2011; 77(3): 235-41. DOI:10.1212/WNL.0b013e318225aabf. PMID: 21676915.
31. Brown W.F., Strong M.J., Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle & Nerve.* 1988; 11(5): 423-32. DOI: 10.1002/mus.880110503. PMID: 3374514.
32. Boe S., Stashuk D., Doherty T. Motor unit number estimation by decomposition-enhanced spike-triggered averaging: control data, test-retest reliability, and contractile level effects. *Muscle & Nerve.* 2004; 29:693-9. DOI:10.1002/mus.20031. PMID: 15116373.
33. Lawson V.H., Bromberg M.B., Stashuk D. Comparison of conventional and decomposition-enhanced spike triggered averaging techniques. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115:564-568. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.006. PMID: 15036051.
34. Daube J.R. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clinical Neurophysiology.* 1995; 12(6): 585-94. PMID: 8600173.
35. Stashuk D.W., Doherty T.J., Kassam A., Brown W.F. Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses. *Muscle & Nerve.* 1994; 17(8): 881-90. DOI:10.1002/mus.880170807. PMID: 8041395.
36. Nandedkar S.D., Nandedkar D.S., Barkhaus P.E., Stalberg E.V. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004; 51(12): 2209-11. DOI:10.1109/TBME.2004.834281. PMID: 15605872.
37. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5):798-807. DOI:10.1002/mus.21824. PMID: 20976783.
38. Boekestein W.A., Schelhaas H.J., van Putten M.J., et al. Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012; 123(8): 1644-9. DOI:10.1016/j.clinph.2012.01.004. PMID: 22321299.
39. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2015; 86(11): 1172-9. DOI:10.1136/jnnp-2015-310509. PMID: 25935892.
40. Fathi D., Mohammadi B., Dengler R., et al. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): Long-term changes and reproducibility. *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1984-8. DOI:10.1016/j.clinph.2015.12.023. PMID: 26971480.
41. Vucic S. Motor Unit Number Index (MUNIX): A novel biomarker for ALS? *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1938-9. DOI:10.1016/j.clinph.2016.01.012. PMID: 26971474.
42. Ahn S.W., Kim S.H., Kim J.E., et al. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 808-13. DOI:10.1002/mus.21765. PMID: 20976784.
43. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Reproducibility of MUNIX in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2011; 44(6): 919-22. DOI:10.1002/mus.22204. PMID: 21953206.
44. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., et al. Motor Unit Number Index (MUNIX): a novel neurophysiological marker for neuromuscular disorders; test-retest reliability in healthy volunteers. *Clinical Neurophysiology.* 2011; 122(9): 1867-72. DOI:10.1016/j.clinph.2011.02.017. PMID: 21396884.
45. Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle & Nerve.* 2016; 53(6): 889-96. DOI:10.1002/mus.24945. PMID: 26479267.
46. Jacobsen A.B., Bostock H., Fuglsang-Frederiksen A. et al. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clinical Neurophysiology.* 2017; pii: S1388-2457(17)30143-8. DOI:10.1016/j.clinph.2017.03.045. PMID: 28461135.
47. Campbell M.J., McComas A.J., Petito F. Physiological changes in ageing muscles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1973; 36(2):174-82. PMID: 4708452.
48. Doherty T.J., Brown W.F. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve.* 1993; 16:355-366. DOI:10.1002/mus.880160404. PMID: 8455648.
49. Galea V. Changes in motor unit estimates with aging. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 253-260. PMID: 8714347.
50. McNeil C.J., Doherty T.J., Stashuk D.W., Rice C.L. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:461-467. DOI:10.1002/mus.20276. PMID: 15685623.
51. Wang F.C., de Pasqua V., Delwaide P.J. Age-related changes in fastest and slowest conducting axons of thenar motor units. *Muscle & Nerve.* 1999; 22(8): 1022-9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1022::AID-MUS3>3.0.CO;2-F. PMID: 10417782.
52. Bromberg M.B., Forshew D.A., Nau K.L., et al. Motor unit number estimation, isometric strength, and electromyographic measures in amyotrophic lateral
- point stimulation method. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2002; 3(1): 31-8. DOI:10.1080/146608202317576516. PMID: 12061946.
29. Albrecht E., Kuntzer T. Number of Edb motor units estimated using an adapted multiple point stimulation method: normal values and longitudinal studies in ALS and peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology.* 2004; 115(3): 557-63. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.001. PMID: 15036050.
30. Shefner J.M., Watson M.L., Simionescu L., et al. Multipoint incremental motor unit number estimation as an outcome measure in ALS. *Neurology.* 2011; 77(3): 235-41. DOI:10.1212/WNL.0b013e318225aabf. PMID: 21676915.
31. Brown W.F., Strong M.J., Snow R. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging. *Muscle & Nerve.* 1988; 11(5):423-32. DOI: 10.1002/mus.880110503. PMID: 3374514.
32. Boe S., Stashuk D., Doherty T. Motor unit number estimation by decomposition-enhanced spike-triggered averaging: control data, test-retest reliability, and contractile level effects. *Muscle & Nerve.* 2004; 29: 693-9. DOI:10.1002/mus.20031. PMID: 15116373.
33. Lawson V.H., Bromberg M.B., Stashuk D. Comparison of conventional and decomposition-enhanced spike triggered averaging techniques. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 564-568. DOI:10.1016/j.clinph.2003.11.006. PMID: 15036051.
34. Daube J.R. Estimating the number of motor units in a muscle. *J Clinical Neurophysiology.* 1995; 12(6): 585-94. PMID: 8600173.
35. Stashuk D.W., Doherty T.J., Kassam A., Brown W.F. Motor unit number estimates based on the automated analysis of F-responses. *Muscle & Nerve.* 1994; 17(8): 881-90. DOI:10.1002/mus.880170807. PMID: 8041395.
36. Nandedkar S.D., Nandedkar D.S., Barkhaus P.E., Stalberg E.V. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004 ; 51(12): 2209-11. DOI:10.1109/TBME.2004.834281. PMID: 15605872.
37. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 798-807. DOI:10.1002/mus.21824. PMID: 20976783.
38. Boekestein W.A., Schelhaas H.J., van Putten M.J., et al. Motor unit number index (MUNIX) versus motor unit number estimation (MUNE): a direct comparison in a longitudinal study of ALS patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012; 123(8): 1644-9. DOI:10.1016/j.clinph.2012.01.004. PMID: 22321299.
39. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Tracking motor neuron loss in a set of six muscles in amyotrophic lateral sclerosis using the Motor Unit Number Index (MUNIX): a 15-month longitudinal multicentre trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2015; 86(11): 1172-9. DOI:10.1136/jnnp-2015-310509. PMID: 25935892.
40. Fathi D., Mohammadi B., Dengler R., et al. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): Long-term changes and reproducibility. *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1984-8. DOI:10.1016/j.clinph.2015.12.023. PMID: 26971480.
41. Vucic S. Motor Unit Number Index (MUNIX): A novel biomarker for ALS? *Clinical Neurophysiology.* 2016; 127(4): 1938-9. DOI:10.1016/j.clinph.2016.01.012. PMID: 26971474.
42. Ahn S.W., Kim S.H., Kim J.E., et al. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle & Nerve.* 2010; 42(5): 808-13. DOI:10.1002/mus.21765. PMID: 20976784.
43. Nandedkar S.D., Barkhaus P.E., Stålberg E.V. Reproducibility of MUNIX in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2011; 44(6): 919-22. DOI:10.1002/mus.22204. PMID: 21953206.
44. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., et al. Motor Unit Number Index (MUNIX): a novel neurophysiological marker for neuromuscular disorders; test-retest reliability in healthy volunteers. *Clinical Neurophysiology.* 2011; 122(9): 1867-72. DOI:10.1016/j.clinph.2011.02.017. PMID: 21396884.
45. Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan. *Muscle & Nerve.* 2016; 53(6):889-96. DOI:10.1002/mus.24945. PMID: 26479267.
46. Jacobsen A.B., Bostock H., Fuglsang-Frederiksen A. et al. Reproducibility, and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis, of a novel MUNE method: MScanFit MUNE. *Clinical Neurophysiology.* 2017; pii: S1388-2457(17)30143-8. DOI:10.1016/j.clinph.2017.03.045. PMID: 28461135.
47. Campbell M.J., McComas A.J., Petito F. Physiological changes in ageing muscles. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1973; 36(2):174-82. PMID: 4708452.
48. Doherty T.J., Brown W.F. The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve.* 1993; 16:355-366. DOI:10.1002/mus.880160404. PMID: 8455648.
49. Galea V. Changes in motor unit estimates with aging. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 253-260. PMID: 8714347.
50. McNeil C.J., Doherty T.J., Stashuk D.W., Rice C.L. Motor unit number estimates in the tibialis anterior muscle of young, old, and very old men. *Muscle & Nerve.* 2005; 31:461-467. DOI:10.1002/mus.20276. PMID: 15685623.
51. Wang F.C., de Pasqua V., Delwaide P.J. Age-related changes in fastest and slowest conducting axons of thenar motor units. *Muscle & Nerve.* 1999; 22(8): 1022-9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199908)22:8<1022::AID-MUS3>3.0.CO;2-F. PMID: 10417782.
52. Bromberg M.B., Forshew D.A., Nau K.L., et al. Motor unit number estimation, isometric strength, and electromyographic measures in amyotrophic lateral

- sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1993; 16:1213–1219. DOI:10.1002/mus.880161111. PMID: 8413373.
53. Gooch C.L., Harati Y. Motor unit number estimation, ALS and clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(2): 71–82. PMID: 11467053.
54. Olney R.K., Lomen-Hoerth C. Motor unit number estimation (MUNE): how may it contribute to the diagnosis of ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1 Suppl 2:S41–4. Review. DOI: 10.1080/146608200300079473. PMID: 11464940.
55. Gooch C.L., Shefner J.M. ALS surrogate markers. MUNE. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5 Suppl 1: 104–7. DOI:10.1080/17434470410019889. PMID: 15512887.
56. de Carvalho M., Chio A., Dengler R. et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005; 6: 17–28. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 16036422.
57. Sartucci F., Maritato P., Moscato G. et al. Motor unit number estimation (MUNE) as a quantitative measure of disease progression and motor unit reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci*. 2007; 117: 1229–1236. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 17654089.
58. Jagtap S.A., Kuruvilla A., Govind P. et al. Multipoint incremental motor unit number estimation versus amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale and the medical research council sum score as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(3): 336–9. DOI:10.4103/0972-2327.138522. PMID: 25221407.
59. Kim D.G., Hong Y.H., Shin J.Y., et al. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: A motor unit number index study. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(6): 885–8. DOI:10.1002/mus.24958. PMID: 26509758.
60. Benatar M., Wu J. Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges, and approach. *Neurology*. 2012; 79: 1732–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e31826e9b1d. PMID: 23071166.
61. Swash M., Ingram D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 165–8. PMID: 3346681.
62. Bromberg M.B., Brownell A.A. Motor unit number estimation in the assessment of performance and function in motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19(3): 509–32. DOI:10.1016/j.pmr.2008.02.006. PMID: 18625413.
63. de Carvalho M., Turkman A., Swash M. Sensitivity of MUP parameters in detecting change in early ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125: 166–9. DOI:10.1016/j.clinph.2013.06.014. PMID: 23845892.
64. Aggarwal A., Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 199–201. PMID: 12122184.
65. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 495–500. DOI:10.1016/j.clinph.2016.11.026. PMID: 28043769.
66. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., Weber M. Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2010; 42(3): 379–84. DOI: 10.1002/mus.21707. PMID: 20589888.
67. Zhou P., Nandedkar S.D., Barkhaus P.E. Voluntary contraction direction dependence of motor unit number index in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014; 22(5): 992–6. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2314391. PMID: 24710834.
68. Escorcio-Bezerra M.L., Abrahao A., de Castro I., et al. MUNIX: Reproducibility and clinical correlations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(9): 2979–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.011. PMID: 27458836.
69. Fukada K., Matsui T., Furuta M., et al. The Motor Unit Number Index of Subclinical Abnormality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clinical Neurophysiology*. 2016; 33(6): 564–568. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000296. PMID: 27295331.
70. Gawel M., Kuzma-Kozakiewicz M. Does the MUNIX Method Reflect Clinical Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Practical Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3647. DOI: 10.1097/MD.00000000000003647. PMID: 27175687.
71. Neuwirth C., Burkhardt C., Weber M. Motor unit number index in the nasalis muscle in healthy subjects and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016; 54(4): 733–7. DOI: 10.1002/mus.25100. PMID: 26970219.
72. Bromberg M.B., Swoboda K.J. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2002; 25(3): 445–7. DOI: 10.1002/mus.10050. PMID: 11870724.
73. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B. et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*. 2005; 57(5): 704–12. DOI: 10.1002/ana.20473. PMID: 15852397.
74. Galea V., Fehlings D., Kirsch S., McComas A. Depletion and sizes of motor units by spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 1168–72. DOI: 10.1002/mus.1128. PMID: 11494269.
75. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S., et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*. 2009; 132(12):3242–3251. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.
- sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1993; 16: 1213–1219. DOI:10.1002/mus.880161111. PMID: 8413373.
53. Gooch C.L., Harati Y. Motor unit number estimation, ALS and clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1(2): 71–82. PMID: 11467053.
54. Olney R.K., Lomen-Hoerth C. Motor unit number estimation (MUNE): how may it contribute to the diagnosis of ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1 Suppl 2:S41–4. Review. DOI: 10.1080/146608200300079473. PMID: 11464940.
55. Gooch C.L., Shefner J.M. ALS surrogate markers. MUNE. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5 Suppl 1: 104–7. DOI:10.1080/17434470410019889. PMID: 15512887.
56. de Carvalho M., Chio A., Dengler R. et al. Neurophysiological measures in amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005; 6: 17–28. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 16036422.
57. Sartucci F., Maritato P., Moscato G. et al. Motor unit number estimation (MUNE) as a quantitative measure of disease progression and motor unit reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci*. 2007; 117:1229–1236. DOI:10.1080/14660820410020600. PMID: 17654089.
58. Jagtap S.A., Kuruvilla A., Govind P. et al. Multipoint incremental motor unit number estimation versus amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale and the medical research council sum score as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(3): 336–9. DOI:10.4103/0972-2327.138522. PMID: 25221407.
59. Kim D.G., Hong Y.H., Shin J.Y., et al. Split-hand phenomenon in amyotrophic lateral sclerosis: A motor unit number index study. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(6): 885–8. DOI:10.1002/mus.24958. PMID: 26509758.
60. Benatar M., Wu J. Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges, and approach. *Neurology*. 2012; 79: 1732–9. DOI:10.1212/WNL.0b013e31826e9b1d. PMID: 23071166.
61. Swash M., Ingram D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 165–8. PMID: 3346681.
62. Bromberg M.B., Brownell A.A. Motor unit number estimation in the assessment of performance and function in motor neuron disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19(3): 509–32. DOI:10.1016/j.pmr.2008.02.006. PMID: 18625413.
63. de Carvalho M., Turkman A., Swash M. Sensitivity of MUP parameters in detecting change in early ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125: 166–9. DOI:10.1016/j.clinph.2013.06.014. PMID: 23845892.
64. Aggarwal A., Nicholson G. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 199–201. PMID: 12122184.
65. Neuwirth C., Barkhaus P.E., Burkhardt C. et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 495–500. DOI:10.1016/j.clinph.2016.11.026. PMID: 28043769.
66. Neuwirth C., Nandedkar S., Stålberg E., Weber M. Motor unit number index (MUNIX): a novel neurophysiological technique to follow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2010; 42(3): 379–84. DOI: 10.1002/mus.21707. PMID: 20589888.
67. Zhou P., Nandedkar S.D., Barkhaus P.E. Voluntary contraction direction dependence of motor unit number index in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014; 22(5): 992–6. DOI: 10.1109/TNSRE.2014.2314391. PMID: 24710834.
68. Escorcio-Bezerra M.L., Abrahao A., de Castro I., et al. MUNIX: Reproducibility and clinical correlations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(9): 2979–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.011. PMID: 27458836.
69. Fukada K., Matsui T., Furuta M., et al. The Motor Unit Number Index of Subclinical Abnormality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clinical Neurophysiology*. 2016; 33(6): 564–568. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000296. PMID: 27295331.
70. Gawel M., Kuzma-Kozakiewicz M. Does the MUNIX Method Reflect Clinical Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Practical Experience. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3647. DOI: 10.1097/MD.00000000000003647. PMID: 27175687.
71. Neuwirth C., Burkhardt C., Weber M. Motor unit number index in the nasalis muscle in healthy subjects and patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2016; 54(4): 733–7. DOI: 10.1002/mus.25100. PMID: 26970219.
72. Bromberg M.B., Swoboda K.J. Motor unit number estimation in infants and children with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2002; 25(3): 445–7. DOI: 10.1002/mus.10050. PMID: 11870724.
73. Swoboda K.J., Prior T.W., Scott C.B. et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Annals of Neurology*. 2005; 57(5): 704–12. DOI: 10.1002/ana.20473. PMID: 15852397.
74. Galea V., Fehlings D., Kirsch S., McComas A. Depletion and sizes of motor units by spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2001; 24: 1168–72. DOI: 10.1002/mus.1128. PMID: 11494269.
75. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S., et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain*. 2009; 132(12):3242–3251. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.

76. Lehky T.J., Chen C.J., di Prospero N.A., et al. Standard and modified statistical MUNE evaluations in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2009; 40: 809–814. DOI: 10.1002/mus.21399. PMID: 19670325.
77. Lawson V.H., Gordon Smith A., Bromberg M.B. Assessment of axonal loss in Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184(2): 753–7. DOI: 10.1016/S0014-4886(03)00293-0. PMID: 14769367.
78. Paramanathan S., Tankisi H., Andersen H., Fuglsang-Frederiksen A. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(1): 898–904. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.004. PMID: 26049677.
79. Otto M., Markvardsen L., Tankisi H., et al. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(6): 656–662. DOI: 10.1111/ane.12663. PMID: 27546708.
80. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Mechanisms of early and late recovery in acute motor axonal neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2001; 24: 288–291. DOI: 10.1002/1097-4598(200102)24:2<288::AID-MUS150>3.0.CO;2-H. PMID: 11180213.
81. Bromberg M.B., Swoboda K.J., Lawson V.H. Counting motor units in chronic motor neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184 Suppl 1: S53-7. PMID: 14597327.
82. Lewis R., Li J., Fuerst D., et al. Motor unit number estimate of distal and proximal muscles in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle & Nerve*. 2003; 28: 161–7. DOI: 10.1002/mus.10419. PMID: 12872319.
83. Videler A.J., van Dijk J.P., Beelen A., et al. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a. *Neurology*. 2008; 71: 1254–1260. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb. PMID: 18852440.
84. Allen M.D., Choi I.H., Kimpinski K. et al. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans. *Muscle & Nerve*. 2013; 48(2): 298–300. DOI: 10.1002/mus.23792. PMID: 23629918.
85. Koc F., Yerdelen D., Sarica Y., Sertdemir Y. Motor unit number estimation in cases with Carpal Tunnel Syndrome. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1263–1270. DOI: 10.1080/00207450500516479. PMID: 17000528.
86. Sohn M.K., Jee S.J., Hwang S.L., et al. Motor unit number estimation and motor unit action potential analysis in carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2011; 35(6): 816–25. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.816. PMID: 22506210.
87. Bayrak I.K., Bayrak A.O., Tilki H.E. et al. Ultrasonography in carpal tunnel syndrome: comparison with electrophysiological stage and motor unit number estimate. *Muscle & Nerve*. 2007; 35: 344–348. DOI: 10.1002/mus.20698. PMID: 17143879.
88. Trojaborg W., Kaufmann P., Gooch C. Motor unit estimate number in the anterior tibial muscle: normative data versus findings in critically ill patients in intensive care units. *J Clin Neuromusc Dis* 2002; 3: 139–42. DOI: 10.1097/00131402-200206000-00001. PMID: 19078670.
89. Arasaki K., Igarashi O., Ichikawa Y., et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 250: 27–32. DOI: 10.1016/j.jns.2006.06.024. PMID: 16904126.
90. Daube J.R. Motor unit number estimates: A Holy Grail? *Clinical Neurophysiology*. 2007; 118(12): 2542–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.007. PMID: 17910936.
91. Swash M. MUNIX in the clinic in ALS: MUNE comes of age. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 482–483. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.021. PMID: 28130059.
76. Lehky T.J., Chen C.J., di Prospero N.A., et al. Standard and modified statistical MUNE evaluations in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2009; 40: 809–814. DOI: 10.1002/mus.21399. PMID: 19670325.
77. Lawson V.H., Gordon Smith A., Bromberg M.B. Assessment of axonal loss in Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184(2): 753–7. DOI: 10.1016/S0014-4886(03)00293-0. PMID: 14769367.
78. Paramanathan S., Tankisi H., Andersen H., Fuglsang-Frederiksen A. Axonal loss in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy as determined by motor unit number estimation and MUNIX. *Clinical Neurophysiology*. 2016; 127(1): 898–904. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.05.004. PMID: 26049677.
79. Otto M., Markvardsen L., Tankisi H., et al. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(6): 656–662. DOI: 10.1111/ane.12663. PMID: 27546708.
80. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Mechanisms of early and late recovery in acute motor axonal neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2001; 24: 288–291. DOI: 10.1002/1097-4598(200102)24:2<288::AID-MUS150>3.0.CO;2-H. PMID: 11180213.
81. Bromberg M.B., Swoboda K.J., Lawson V.H. Counting motor units in chronic motor neuropathies. *Exp Neurol*. 2003; 184 Suppl 1: S53-7. PMID: 14597327.
82. Lewis R., Li J., Fuerst D., et al. Motor unit number estimate of distal and proximal muscles in Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle & Nerve*. 2003; 28: 161–7. DOI: 10.1002/mus.10419. PMID: 12872319.
83. Videler A.J., van Dijk J.P., Beelen A., et al. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a. *Neurology*. 2008; 71: 1254–1260. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb. PMID: 18852440.
84. Allen M.D., Choi I.H., Kimpinski K., Doherty TJ, Rice CL. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans. *Muscle & Nerve*. 2013; 48(2): 298–300. DOI: 10.1002/mus.23792. PMID: 23629918.
85. Koc F., Yerdelen D., Sarica Y., Sertdemir Y. Motor unit number estimation in cases with Carpal Tunnel Syndrome. *Int J Neurosci* 2006; 116: 1263–1270. DOI: 10.1080/00207450500516479. PMID: 17000528.
86. Sohn M.K., Jee S.J., Hwang S.L., et al. Motor unit number estimation and motor unit action potential analysis in carpal tunnel syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2011; 35(6): 816–25. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.816. PMID: 22506210.
87. Bayrak I.K., Bayrak A.O., Tilki H.E. et al. Ultrasonography in carpal tunnel syndrome: comparison with electrophysiological stage and motor unit number estimate. *Muscle & Nerve*. 2007; 35: 344–348. DOI: 10.1002/mus.20698. PMID: 17143879.
88. Trojaborg W., Kaufmann P., Gooch C. Motor unit estimate number in the anterior tibial muscle: normative data versus findings in critically ill patients in intensive care units. *J Clin Neuromusc Dis* 2002; 3: 139–42. DOI: 10.1097/00131402-200206000-00001. PMID: 19078670.
89. Arasaki K., Igarashi O., Ichikawa Y., et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 250: 27–32. DOI: 10.1016/j.jns.2006.06.024. PMID: 16904126.
90. Daube J.R. Motor unit number estimates: A Holy Grail? *Clinical Neurophysiology*. 2007; 118(12): 2542–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.007. PMID: 17910936.
91. Swash M. MUNIX in the clinic in ALS: MUNE comes of age. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128(3): 482–483. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.021. PMID: 28130059.

Информация об авторах: Муртазина Айсылу Фанзировна – врач-невролог лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия. 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23 E-mail: aysylumurtazina@gmail.com;

Белякова-Бодина А.И. – клинич. ординатор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия; Брутян А.Г. – к.м.н. зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия.

Information about the authors: Aysylu F. Murtazina, Neurologist, Department of Clinical Neurophysiology, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia. 123098, Moscow ul. Marshala Novikova, 23; E-mail: aysylumurtazina@gmail.com;

Aleksandra I. Belyakova-Bodina, Resident, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Amayak G. Brutyan, PhD, Head of the Department of Clinical Neurophysiology, Federal Medical and Biophysical Center n.a. A.I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами

О.А. Милованова^{1,2}, Т.Ю. Тараканова¹, Ю.Б. Проничева¹, Л.П. Катасонова², С.Х. Биче-Оол², Т.Э. Ворожбиева²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Правительства Москвы, Москва, Россия

Агенезия мозолистого тела (АМТ) обнаруживается при церебральных дисгенезиях, ассоциированных с различными наследственными синдромами. Она традиционно подразделяется на тотальную (отсутствуют комиссуральные волокна) и парциальную (агенезия ростральных и каудальных отделов мозолистого тела). АМТ может встречаться изолированно или в сочетании с другими пороками развития головного мозга. Изолированные нарушения мозолистого тела клинически могут не проявляться, что значительно затрудняет своевременную диагностику данной патологии. Наличие АМТ может быть подтверждено данными различных методов нейровизуализации, включая пренатальное ультразвуковое исследование головного мозга. В настоящей статье приведены два собственных клинических наблюдения пациентов с АМТ, ассоциированной с наследственными синдромами. В одном случае имело место относительно благоприятное течение заболевания, в другом – описана тяжелая младенческая форма с летальным исходом, с представлением детальных данных аутопсии и морфологического исследования мозга. Особое внимание уделено вопросам анализа клинических фенотипов, прижизненной и постмортальной диагностики болезни.

Ключевые слова: агенезия, мозолистое тело, клиническая манифестация, наследственные синдромы.

Для цитирования: Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Проничева Ю.Б. и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 66–71.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.9

Aggenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes

Ol'ga A. Milovanova^{1,2}, Tat'yana Yu. Tarakanova¹, Yuliya B. Pronicheva¹, Lyubov' P. Katasonova²,
Salbakay Kh. Biche-Ool², Tat'yana E. Vorozhbieva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia

Aggenesis of the corpus callosum (ACC) is detected in patients with cerebral dysgenesis associated with various hereditary syndromes. It is conventionally subdivided into total (the absence of commissural fibers) and partial (agenesis of the rostral and caudal areas of the corpus callosum) ACC. The disorder can either be individual or associated with other developmental brain malformations. Isolated pathologies of the corpus callosum can be clinically occult, thus significantly impeding diagnosis of this pathology. ACC can be verified using various neuroimaging data, including fetal brain ultrasonography. In this study, we report two cases of patients with ACC associated with hereditary syndromes from our own clinical experience. In one case, the course of the disease was relatively favorable. The severe infantile form with fatal outcome is reported in the second case. The detailed autopsy data and results of morphological examination of the brain are presented. Special attention is paid to the issues associated with analysis of clinical phenotypes, as well as lifetime and postmortem diagnosis of the disease.

Keywords: aggenesis, corpus callosum, clinical manifestation, hereditary syndromes.

For citation: Milovanova O.A., Tarakanova T.Yu., Pronicheva Yu.B. et al. [Aggenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 66–71. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.9

Введение

Мозолистое тело (МТ) является самой крупной комиссуральной спайкой мозга. Агенезия мозолистого тела (АМТ) — хорошо известная церебральная аномалия развития — представляет собой отсутствие соединения между двумя полушариями мозга. В настоящее время верифицируют

тотальную АМТ (отсутствуют комиссуральные волокна) и парциальную АМТ (агенезия ростральных и каудальных отделов МТ). В современной медицинской литературе парциальную АМТ нередко называют дисгенезией МТ, однако корректнее использовать термин «парциальная агенезия МТ» [1].

В связи с отсутствием достоверной информации о распространенности АМТ довольно сложно установить истинную частоту встречаемости наследственных синдромов (НС), сопровождающихся формированием АМТ. Диагностика затрудняется неспецифичностью клинических симптомов на ранних стадиях заболевания и наличием атипичных форм заболевания. Частота АМТ составляет 0,3–0,7% в общей популяции и 2–3% среди инвалидов с умственной отсталостью [1, 2]. АМТ может встречаться при НС с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным типами наследования [3, 4]. С. Schell-Арасик и соавт. [3] описали АМТ у 29% пациентов с установленной генетической патологией. Существует большое разнообразие НС, ассоциированных с АМТ, включая формы с точковыми мутациями в редких генах [5, 6], сложные цитогенетические синдромы [7], митохондриальные болезни [8]. АМТ описана при наследственных метаболических заболеваниях [9], болезни Гентингтона [10] и других наследственных синдромах [11].

Большинство НС, ассоциированных с АМТ, являются мультисистемными. Неврологические проявления у пациентов с АМТ, обусловлены преимущественно сопутствующей церебральной патологией, случаи изолированной патологии практически бессимптомны. В случаях сочетанного поражения АМТ приблизительно в 35–40% обнаружены двигательные нарушения [12]. По мнению S. Santo [13], задержка психомоторного развития у детей раннего возраста с АМТ составляет около 25–30%. Среди пароксизмальных неврологических проявлений у детей первого года жизни доминируют младенческие судороги [14]. М. Bedeschi и соавт. [15] исследовали 63 случая АМТ в сочетании с неврологическими расстройствами (умственная отсталость различной степени и эпилепсия), среди которых у 33% пациентов был подтвержден НС.

КТ/МРТ-признаки АМТ включают: наличие межполушарной кисты, смещение вверх расширенного III желудочка и специфические изменения формы тел боковых желудочков – так называемый симптом «ухвата» [16]. Пренатальная МРТ наиболее достоверно подтверждает наличие АМТ плода [17], постнатальная МРТ обладает преимуществом в дифференциации сопутствующих врожденных церебральных аномалий развития [18].

Специфическое лечение АМТ отсутствует. При наличии у пациентов эпилептических приступов коррекция судорожной активности не отличается от таковой у пациентов с эпилепсией без АМТ [18].

Прогноз АМТ зависит от наличия или отсутствия сопутствующей церебральной патологии и связанных с ней пороков развития [12, 19]. В странах, в которых законодательство допускает прерывание беременности после 20-й нед гестации, прогноз неврологического исхода у пациентов с АМТ может играть определяющую роль в решении вопроса о продолжении или прерывании беременности.

В связи со сложностью диагностики сочетанного поражения МТ, представляется целесообразным представить описание двух пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

Клинические описания

Пациент И., 3 года 8 мес, наблюдается с задержкой психического, речевого и моторного развития.

Анамнез жизни и заболевания. Мальчик родился от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, ОРВИ во II триместре, задержкой внутриутробного развития в III триместре. Роды у матери 2-е срочные, на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов, масса тела при рождении – 2050 г, длина – 47 см, окружность головы – 34,0 см. В периоде ранней адаптации состояние ребенка ближе к тяжелому за счет церебральной ишемии 1-й степени (синдром угнетения ЦНС), дыхательной недостаточности. По состоянию здоровья ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где находился в течение 1-й нед жизни, далее переведен в отделение для новорожденных (1-й мес жизни), получал нейрометаболическую и сосудистую терапию в возрастных дозировках, был выписан домой с улучшением. На первом году жизни мальчик развивался с задержкой моторного, психического и речевого развития средней степени. Получал повторные курсы восстановительного лечения (пантогам – 2 г/сут, гаммалон – 2 г/сут), общеукрепляющий массаж, ЛФК, терапию по методике Войта, физиотерапевтические мероприятия (озокеритовые аппликации и др).

Объективно: кожные покровы чистые, мальчик пониженного питания. Форма черепа гидроцефальная. Зубы: 8/8. Глубоко посаженные глаза, оттопыренные уши, короткая шея, крыловидные складки на шее. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум прослушивается над всей областью сердца. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу.

Неврологический статус. В сознании, глазные щели равные, зрачки округлой формы средней величины, равные, альтернирующее сходящееся косоглазие, фотореакции живые, лицо симметрично, бульбарных нарушений нет. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы симметричные, средней живости. Моторные навыки: самостоятельно сидит, ползает на четвереньках, ходит самостоятельно с поддержкой за одну руку. Оценка глобальных моторных функций по шкале R. Palisano (GMFCS): 1-й уровень. Высшие мозговые функции: ребенку доступно понимание простых инструкций и ситуативных вопросов. Нарушены восприятие, интерпретация и логическая последовательность сюжетных картинок; нарушены регуляторные и динамические компоненты игровой деятельности. В речевой сфере отсутствует понимание развернутых высказываний, сложных грамматических конструкций. Собственная речь представлена отдельными простыми словами, фразовая речь не сформирована. Оценка психоречевого развития по шкале И.А. Сквирицова – 70 баллов, что соответствует средней степени когнитивных расстройств.

Данные инструментальных и лабораторных методов обследования

Нейросонография: в коронарной плоскости определяются широко расположенные передние рога боковых желудочков, наружный край их вогнут, полость прозрачной перегородки не визуализируется. В сагиттальной плоскости: мозолистое тело не визуализируется, отмечается веерообразное отхождение борозд. Заключение: тотальная агенезия мозолистого тела.

Эхокардиография: врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки).

УЗИ внутренних органов: аномалия формы и увеличение размеров желчного пузыря. Ротация правой почки.

Консультация окулиста: миопический астигматизм, поражение зрительных проводящих путей с обеих сторон.

ЭЭГ в состоянии бодрствования в динамике: (в возрасте 10 мес и 3 года): на фоне задержки формирования корковых ритмов типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Рентгенография коленных суставов, кистей (1 год 11 мес): остеопороз. Костный возраст 12 мес.

Цитогенетическое обследование (Медико-генетический научный центр): кариотип 46XYdub (8)(p23.1p21.3). Заключение: хромосомный синдром, частичная трисомия 8p.

Клинический диагноз: Хромосомная болезнь (частичная трисомия 8p). Врожденный порок развития головного мозга: тотальная агенезия мозолистого тела. Детский церебральный паралич: атонически-астатическая форма. Двигательные нарушения по шкале GMFCS 1-го уровня. Общее недоразвитие речи I–II степени. Дефект межжелудочковой перегородки.

Пациентка Е., 35-е сут жизни.

Анамнез жизни и заболевания: девочка родилась от первой беременности, протекавшей в I триместре на фоне угрозы прерывания, в III триместре выявлена задержка внутриутробного развития. Роды 1-е преждевременные, на 34–35-й неделе беременности в тазовом предлежании; оценка по шкале Апгар 5/5 баллов, масса тела при рождении – 1570 г, длина – 42 см, окружность головы – 33 см. При рождении состояние ребенка расценено как крайне тяжелое (церебральная ишемия II–III степени, синдром угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность II–III степени, первичный иммунодефицит). По состоянию здоровья на 3-е сут жизни ребенок переведен в ОРИТ, где был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Объективно: состояние тяжелое, девочка подключена к аппарату ИВЛ в режиме ВІРАР. Питание зондовое. Фенотипические особенности: полная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба, крылья носа деформированы, носовой ход и хрящевая пластинка справа не сформированы, низкорасположенные ушные раковины, с двух сторон козелок и противокозелок практически не сформированы. Кожные покровы бледной окраски с сероватым оттенком, видимые слизистые чистые, влажные, бледно-розовые, язык обложен белым налетом. Мраморность конечностей, туловища, дистальный акроцианоз, тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 120–140 в мин. В легких дыхание ослабленное, проводится во все отделы. Живот умеренно увеличен в размерах, с трудом доступен пальпации. Печень: увеличена в размерах, плотной консистенции, нижний край выступает из-под реберной дуги на 3 см. Селезенка: не увеличена в размерах.

Неврологический статус: уровень сознания – медикаментозная седация. Менингеальных симптомов нет, глазные яблоки по средней линии, фотореакции вялые, снижена спонтанная двигательная активность, диффузная мышечная гипотония, сухожильные и периостальные рефлексы

вызываются с трудом. Безусловные рефлексы периода новорожденности не вызываются. Высшие мозговые функции по тяжести состояния оценить не представлялось возможным.

Ухудшение состояния ребенка произошло на 31-е сут жизни. Отмечалось нарастание признаков дыхательной недостаточности (акроцианоз), снижение сатурации гемоглобина кислородом до 81%, развитие отеочного (асцит) и интоксикационного (лихорадка, нарушение микроциркуляции) синдромов, появилась брадикардия.

Посев из зева на микрофлору (13-е сут жизни): выявлены *Klebsiela pneumoniae* 10⁶, *Acinetobacter aumanii* 10⁶ – полирезистентная. **Посев крови:** выделены дрожжевые грибы рода *Candida*.

Рентгенография органов грудной клетки (в динамике): признаки полисегментарной пневмонии в верхней доле легкого справа.

Нейросонография: парциальная АМТ, перивентрикулярный отек.

Цитогенетическое исследование: 46XX, Del(7)(q32): терминальная делеция длинного плеча 7-й хромосомы.

Общий анализ крови: количество лейкоцитов уменьшилось с исходного 21×10⁹/л до 7,8×10⁹/л на 31-е сут (норма 6,5–13,8×10⁹/л), тромбоцитов – с 129×10⁹/л до 83×10⁹/л (норма 180–400×10⁹/л).

В биохимическом анализе крови: уровень С-реактивного белка повысился до 20 мг, гипопроteinемия с уменьшением количества альбуминов.

Общий анализ мочи: выявлены почкующиеся дрожжевые грибы рода *Candida*.

Клинический диагноз: Врожденная генерализованная инфекция бактериально-грибковой этиологии. Очаговая сливная двусторонняя пневмония гнойно-грибковой этиологии. Парциальная агенезия мозолистого тела. Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Бронхолегочная дисплазия. Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно. Гиподисплазия тимуса. Подковообразная почка. Недоношенность 34–35 недель.

Для введения пациентке лекарственных препаратов использовался сосудистый катетер, установленный в правую подключичную вену. Пациентка получала: антибиотики (цефтриаксон, меропенем, ванкомицин), инфузионную терапию (растворы глюкозы, аминовена, интралипид и др.), кортикостероиды (дексаметазон), гемостатическую терапию (переливание эритроцитарной массы, введение дицинона, гепарина), противогрибковую терапию (флюконазол) в возрастных дозировках.

Несмотря на проведение интенсивной терапии, у пациентки развились необратимые нарушения в головном мозге и нарушения витальных функций, повлекшие за собой смерть.

Макроскопия головного мозга. Головной мозг плохо сохраняет форму на столе, без дифференцировки на белое и се-



Рис. 1. Макропрепарат головного мозга пациентки Е. в возрасте 1-го месяца 3-х суток жизни, с множественными врожденными пороками развития, парциальной атрофией мозолистого тела (АМТ). Стрелкой показана парциальная АМТ (цветную версию см. на обложке)

Fig. 1. A gross specimen of the brain from female patient E. aged 1 month and 3 days, with multiple congenital developmental malformations and partial atrophy of the corpus callosum (ACC). Partial ACC is shown with an arrow (see color version on the cover)

рое вещество, в затылочной доле левого полушария имеется крупноочаговое субэпендимарно-паренхиматозное кровоизлияние неправильной формы, с нечеткими границами, темно-красного цвета, размером 6,5×5,8×5,6 см с перифокальным размягчением вещества головного мозга. Отмечаются мелкоочаговые и точечные кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку в теменной области левого полушария. Мозолистое тело уменьшено в передне-заднем размере, шириной 1,5 см, толщиной 0,3–0,4 см; мозжечок правильной формы, продолговатый мозг обычного строения, сосудистые сплетения полнокровные (рис. 1).

Органы кровообращения. Сердце: размеры 4,8×3,2×2,7 см; эпикард и перикард тонкие, гладкие, блестящие; консистенция сердечной мышцы мягко-эластичная. Миокард синюшно-красного цвета. В полостях сердца содержится жидкая темная кровь. Толщина миокарда правого желудочка 0,3 см, левого – 0,6 см. Эндокард гладкий, блестящий, прозрачный. Эндокард правого и левого предсердий с участками перламутрового цвета. Очаговые субэпикардальные кровоизлияния в правом и левом желудочках. В обоих желудочках отмечаются поперечно идущие аномальные хордальные нити, в правом желудочке имеется частично расщепленная сосочковая мышца. Створки трехстворчатого и двустворчатого клапанов гладкие, блестящие, прозрачные. Овальное окно открыто, диаметром 0,4 см, артериальный проток закрыт. Периметр легочного ствола – 2,4 см, аорты над клапанами – 1,6 см, перед плечеголовным стволом – 1,6 см, в восходящем отделе – 1,5 см, на уровне диафрагмы – 1,3 см, брюшного отдела – 1,2 см. Магистральные сосуды с бледно-желтой интимой.

Органы мочеполовой системы. Имеется единственная подковообразная почка размерами 7,0×4,2×1,1 см, с наличием перешейка, соединяющего нижний полюс почки, шириной 2,0 см; поверхность дольчатая, вид на разрезе с четкой

дифференцировкой коркового и мозгового вещества, корковое вещество серовато-розового цвета, пирамиды серо-красного цвета, обращает на себя внимание ярко-желтое прокрашивание сосочков пирамид. Слизистая оболочка лоханок серовато-розовая, тусклая, в просвете содержится ярко-желтая моча. Мочеточники в виде узких тяжей, сформированы с обеих сторон, диаметром 0,2–0,4 см, мочевой пузырь содержит небольшое количество ярко-желтой мочи, складчатость сохранена.

Патологоанатомический диагноз. Отек головного мозга. Очаговая сливная двусторонняя пневмония, двусторонний гидрогемоторакс, фибринозный плеврит, асцит. Фибринозный перитонит, острый гепатит. Множественные врожденные пороки развития. Парциальная агенезия мозолистого тела. Врожденная двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Мальформация сосудов головного мозга. Гиподисплазия тимуса (дефицит массы – 87,3%). Редукция фолликулов селезенки. Обеднение периферических лимфатических узлов. Бронхолегочная дисплазия (фиброз межальвеолярных перегородок). Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно (диаметром 0,4 см). Подковообразная почка с наличием многочисленных клубочковых и канальцевых кист.

Обсуждение

АМТ, ассоциированная с моногенными и хромосомными синдромами, сложными хромосомными aberrациями, является достаточно редкой патологией. Истинная (первичная) АМТ представляет собой врожденный порок развития мозга и формируется до 12–16-й нед гестации [13]. В обоих наших наблюдениях верифицирована истинная АМТ, связанная с хромосомными aberrациями. В первом случае выявлена частичная трисомия 8p, сочетающаяся с АМТ, во втором – парциальная моносомия (терминальная делеция) длинного плеча 7-й хромосомы, сочетающаяся с парциальной АМТ.

В описанных наблюдениях внутриутробная инфекция (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха и др.) отсутствовала, обе беременности протекали на фоне угрозы прерывания, задержки внутриутробного развития плода. Однако уточнить неблагоприятный фактор, способствующий появлению АМТ, не удалось, что нередко отмечается и в зарубежных исследованиях. Риск врожденной инфекции в этиологии АМТ является невысоким [13]. Роды в двух наблюдениях были преждевременными; оба ребенка родились недоношенными, с внутриутробной гипотрофией I–II степени и низкой оценкой по шкале Апгар, что привело к дальнейшей задержке формирования моторных навыков и высших корковых функций.

При неврологическом обследовании в 1-м наблюдении обнаружены минимальные двигательные нарушения по шкале глобальных моторных функций, общее недоразвитие речи I–II степени, что подразумевает относительно благоприятное течение заболевания. Напротив, во 2-м наблюдении в позднем неонатальном периоде у больной девочки на фоне врожденного дефицита иммунной системы развилась генерализованная инфекция бактериально-грибковой этиологии. В дальнейшем на неблагоприятное течение заболевания, по-видимому, повлияла полиорганная недостаточность, произошел разрыв сосудистой мальформации затылочной доли левого полушария мозга, позже сформир-

ровался отек головного мозга. Тяжесть церебральной и соматической патологии оказалась несовместимой с жизнью.

В первом случае инструментальное обследование подтвердило наличие тотальной АМТ (данные нейросонографии), а при эхокардиографии был выявлен врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки); во втором наблюдении парциальная АМТ была верифицирована прижизненно и постмортально. Кроме того, во втором наблюдении постмортально дополнительно были обнаружены мальформация сосудов головного мозга, гипо/дисплазия тимуса, редукция фолликулов селезенки, обеднение периферических лимфатических узлов, бронхолегочная дисплазия, малые аномалии развития сердца (открытое овальное

окно), единственная подковообразная почка с наличием немногочисленных клубочковых и канальцевых кист.

Таким образом, яркой особенностью описанных наблюдений явилось сочетание соматической и церебральной патологии, входящей в дизэмбриогенетические синдромы, включая аномалии развития головного мозга и множественные дополнительные пороки развития (полиорганная патология). Подтверждена прямая зависимость между распространенностью врожденной патологии и тяжестью течения и прогноза заболевания.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflicts of interest.*

Список литературы

1. Stevenson R.E., Hall J.G. Human Malformations and Related Anomalies. NY: Oxford University Press, 2006.
2. Volpe P., Paladini D., Resta M. et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 509–516. PMID: 16619387 DOI: 10.1002/uog.2774.
3. Schell-Apacik C.C., Wagner K., Bihler M. et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2501–2511. PMID: 18792984 DOI: 10.1002/ajmg.a.32476.
4. Richards L.J., Plachez C., Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet.* 2004; 66: 276–289. PMID:15355427 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00354.x.
5. Mitchel T.N., Free S.L., Williamson K.A. et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003; 53: 658–663. PMID: 12731001 DOI: 10.1002/ana.10576.
6. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004; 23(2): 147–159. PMID: 14722918 DOI: 10.1002/humu.10310.
7. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. *Am J Hum Genet.* 1996; 58: 7–16. PMID: 8554070.
8. Скворцов И. А. Неврология развития: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2008. 200 с.
9. Dobyns W.B. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of non-ketotic hyperglycinemia. *Neurology.* 1989; 39: 817–820. PMID: 2786166.
10. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Устюжина М.К. и др. Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 4: 35–39.
11. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы. В кн.: Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998: 9–104.
12. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 139–145. PMID: 11316928 DOI:53898.
13. Santo S., Antonio F., Homfray T. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 513–521. PMID: 23024003 DOI: 10.1002/uog.12315.
14. Lacey D.J. Agenesis of the corpus callosum: clinical features in 40 children. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 953–955. PMID: 4036933.
15. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol.* 2006; 34: 186–193. PMID: 16504787 DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008.
16. Милованова О.А., Алиханов А.А., Тамбиев И.Е., Тараканова Т.Ю. Современная диагностика агенезии мозолистого тела у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 1: 63–66. DOI: 10.17116/jnevro20171171163-66.
17. Rapp B., Perrotin F., Marret H. et al. Value of fetal cerebral magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis and prognosis of corpus callosum agenesis. *J Gynecol Obstet Biol. Reprod.* 2002; 31: 173–182. PMID: 12016416.
18. Милованова О.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Пороки развития мозолистого тела. Клинические и нейровизуализационные проявления. Учебное пособие. М.: Медиа Сфера, 2015. 104 с.
19. Visentin A., Pilu G., Falco P. et al. The transfrontal view: a new approach to the visualization of the fetal midline cerebral structures. *J Ultrasound Med.* 2001; 20: 329–333. PMID: 11316310.

References

1. Stevenson R.E., Hall J.G. Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 2006.
2. Volpe P., Paladini D., Resta M. et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 509–516. PMID: 16619387 DOI: 10.1002/uog.2774.
3. Schell-Apacik C.C., Wagner K., Bihler M. et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2501–2511. PMID: 18792984 DOI: 10.1002/ajmg.a.32476.
4. Richards L.J., Plachez C., Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet.* 2004; 66: 276–289. PMID:15355427 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00354.x.
5. Mitchel T.N., Free S.L., Williamson K.A. et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003; 53: 658–663. PMID: 12731001 DOI: 10.1002/ana.10576.
6. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004; 23(2): 147–159. PMID: 14722918 DOI: 10.1002/humu.10310.
7. Dobyns W.B. Absence makes the search grow longer. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 58: 7–16. PMID: 8554070.
8. Skvortsov I.A. *Nevrologiya razvitiya: rukovodstvo dlya vrachej.* [Neurology of development: guide for doctors]. Moscow: Litterra. 2008. 200p. (In Russ.)
9. Dobyns W.B. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestations of non-ketotic hyperglycinemia. *Neurology.* 1989; 39: 817–820. PMID: 2786166.
10. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Ustyuzhina M.K. et al. [Agenesis of the corpus callosum in a patient with Huntington's chorea.] *Atmosfera. Nervnye bolezni.* 2006; 4: 35–39. (in Russ.)
11. Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D., Illarioshkin S.N., Nikolskaia N.N. [Monogenic hereditary diseases of the central nervous system] In: *Nasledstvennyye bolezni nervnoy sistemy.* [Hereditary diseases of the nervous system]. Moscow: Meditsina. 1998: 9–104. (in Russ.)
12. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16: 139–145. PMID: 11316928 DOI:53898.
13. Santo S., Antonio F., Homfray T. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40: 513–521. PMID: 23024003 DOI: 10.1002/uog.12315.
14. Lacey D.J. Agenesis of the corpus callosum: clinical features in 40 children. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 953–955. PMID: 4036933.
15. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol.* 2006; 34: 186–193. PMID: 16504787 DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008.
16. Milovanova O.A., Alikhanov A.A., Tambiev I.E. et al. [Modern diagnostics of agenesis of corpus callosum in children]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova.* 2017; 1: 63–66 DOI: 10.17116/jnevro20171171163-66 (in Russ.)
17. Rapp B., Perrotin F., Marret H. et al. Value of fetal cerebral magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis and prognosis of corpus callosum agenesis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2002; 31: 173–182. PMID: 12016416.
18. Milovanova O.A., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. *Poroki razvitiya mozolistogo tela. Klinicheskie i neyrovizualizatsionnye proyavleniya.* [Malformations of the corpus callosum. Clinical and neuroimaging features]. Moscow: Media Sfera, 2015. 104p. (in Russ.)
19. Visentin A., Pilu G., Falco P. et al. The transfrontal view: a new approach to the visualization of the fetal midline cerebral structures. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(4): 329–33. PMID: 11316310.

Информация об авторах: Милованова Ольга Андреевна – д.м.н., проф. кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. E-mail: milovanova_olga@yahoo.com;
Тараканова Т.Ю. – врач-невролог, асп. каф. неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия;
Проницева Ю.Б. – врач-невролог, асп. каф. неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия;
Катасонова Л.П. – к.м.н., врач высш. кат., зав. патологоанатомическим отделением ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия;
Биче-Оол С.Х. – патологоанатом, ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия;
Ворожбиева Т.Э. – патологоанатом ДКГБ им. З.А. Башляевой, Москва, Россия.

Information about the authors: Ol'ga A. Milovanova, D.Sci. (Med.), Prof., Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. 123995, Russia, Moscow ul. BARRIKADNAYA, d.2/1, e-mail: milovanova_olga@yahoo.com;
Tat'yana Y. Tarakanova, neurologist, PhD Student, Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Yuliya B. Pronicheva, neurologist, PhD Student, Department of Child Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Lyubov' P. Katasonova, PhD, Head of the Pathology Department, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia;
Salbakay Kh. Biche-Ool, pathologist, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia;
Tat'yana E. Vorozhbieva, pathologist, Tushino Children's City Hospital, Moscow, Russia.

Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени

Н.В. Вялова, Д.С. Долока, Т.Н. Проскокова, А.М. Хелимский

ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Представлено описание случая гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) у пациента 27 лет. Заболевание дебютировало в виде изолированной психоневрологической симптоматики (главным образом, полиморфные экстрапирамидные и мозжечковые расстройства). Каких-либо клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков поражения печени обнаружено не было. Выявить патологию печени удалось лишь при специальном исследовании с помощью эластографии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (выявление мутаций в гене *ATP7B*). Обсуждаются сложности своевременного распознавания ГЛД и современные возможности лабораторно-инструментальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, двигательные расстройства, диагностика.

Для цитирования: Вялова Н.В., Долока Д.С., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 72–75.

DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10

Hepatolenticular degeneration with hidden pathology of liver: Case report

Nadezhda V. Vyalova, Denis S. Doloka, Tatyana N. Proskokova, Aleksandr M. Khelimskiy

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

A case of hepatolenticular degeneration (HLD) in a 27-year-old patient is reported. The earliest signs of the disease were observed as isolated psychoneurological symptoms (mainly as polymorphic extrapyramidal and cerebellar disorders). Neither clinical, nor laboratory, nor sonographic signs of liver pathology were detected. Liver pathology was revealed only during special examination by elastography. The diagnosis was verified by molecular genetic testing (detecting mutations in the *ATP7B* gene). Challenges of timely recognizing HLD and the modern potential of diagnosing the disease using the laboratory and instrumental techniques are discussed.

Keywords: hepatolenticular degeneration, movement disorders, diagnosis.

For citation: Vyalova N.V., Doloka D.S., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Hepatolenticular degeneration with hidden pathology of liver: Case report]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 72–75.

DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона-Коновалова – редкое генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушением обмена меди и избыточным ее накоплением в различных органах и тканях (прежде всего печени и головном мозге), с манифестацией симптомов преимущественно в молодом возрасте [1–3].

Заболевание связано с повреждением гена *ATP7B*, в котором к настоящему времени идентифицировано уже более 600 различных мутаций. Одной из наиболее частых мутаций, приводящей к возникновению ГЛД, является миссенс-мутация His1069 Gln (3207C>A) [4–6]. В российской популяции она выявляется в 31% случаев заболевания [7].

Патологический процесс при ГЛД носит мультисистемный характер, основными органами-мишенями являются головной мозг, печень и почки [2, 8, 9].

Неврологические проявления ГЛД включают: дистонию, тремор, паркинсонизм, мозжечковую атаксию, дизартрию, гиперсаливацию и др. [1, 10]. На МРТ головного мозга при этом выявляется двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала в области скорлупы, бледного шара, заднем крае внутренней капсулы, таламусе. За счет комбинации пониженного сигнала в проекции красных ядер и повышенного сигнала в окружающей области среднего мозга на T2-взвешенных изображениях формируется картина, внешне напоминающая «голову панды» – белоголовый медведь с черными овалами вокруг глаз и черными ушами [11, 12]. Такая картина помогает правильной диагностике заболевания, особенно в атипичных случаях.

Поражение печени при ГЛД проявляется в виде острого или хронического гепатита или цирроза, или в виде фульминантной печеночной недостаточности. Цирроз печени при ГЛД может длительно протекать бессимптомно или малосимптомно, однако он выявляется у всех больных с невро-

логической симптоматикой [2, 3, 7]. Манифестация «вилсонаовского» цирроза печени и его осложнений, результаты биохимических тестов не отличаются от симптомов при другой этиологии циррозов [3, 7]. К клиническим проявлениям печеночной недостаточности относят: синдром «плохого питания», снижение тургора тканей, сухость кожи, иктеричность кожи и склер, зуд кожи, сосудистые «звездочки», пальмарную эритему, «белые» ногти, лихорадку, геморрагический диатез, гинекомастию, увеличение или уменьшение размеров печени, диспепсические расстройства, боли в правом подреберье, особенно после приема жирной пищи, спленомегалию, отеки, асцит, запоры [3, 13, 14].

Представляем **клинический случай** ГЛД без явной патологии печени, диагностика которого потребовала проведения специальных методов исследования.

Больной Ч., 27 лет, предъявляет жалобы на дрожание рук, больше правой, усиливающееся при движении, волнении, пошатывание, повышенное отделение вязкой слюны, снижение памяти на текущие и прошлые события.

Анамнез заболевания. Со школьного возраста наблюдался с диагнозом «аутизм» (был замкнутым, малообщительным, стеснительным). Окончил среднюю школу, затем вуз заочно из-за трудностей с общением. В возрасте 25 лет появилось дрожание мизинца справа, в течение полугода распространившееся на всю руку, постепенно присоединились гиперсаливация, нарушения памяти. При обследовании спустя год на МРТ головного мозга обнаружены (по данным выписки) «изменения базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга, умеренно выраженная смешанная гидроцефалия»; при ультразвуковом исследовании увеличения печени и селезенки не выявлено. Диагностирован ювенильный паркинсонизм. На фоне приема прамипексола и клоназепама в течение нескольких месяцев отмечалось усиление тремора правой руки, присоединился тремор левой руки, появилось пошатывание, усиление скованности и саливации, пациент стал более заторможенным.

При осмотре в клинике: состояние удовлетворительное, астенического телосложения. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс – 84 удара в мин. Диспепсические расстройства, боли и тяжесть в правом подреберье отрицает, запоров нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень и селезенка не увеличены.

Неврологический статус. Фон настроения снижен, на вопросы отвечает односложно. Со стороны черепных нервов без патологии. Гипомимия, гипофония: речь тихая, замедленная. Объем движений и сила в конечностях полные. Тонус аксиальных мышц, мышц конечностей повышен по пластическому типу, грубее справа. Грубый постуральный, кинетический и интенционный тремор в правой руке (по типу тремора Холмса), менее выраженный дрожательный гиперкинез такого же типа в левой руке; тремор усиливается при волнении. Из-за дрожания не может писать, самостоятельно принимать пищу, нуждается в постоянной посторонней помощи. Сухожильные и надкостничные рефлексы живые, равномерные, патологических рефлексов нет. Пошатывание в пробе Ромберга и при ходьбе. Ахейрокинез справа.

В верхнем сегменте роговицы обоих глаз adocusus видно кольцо Кайзера–Флейшера, подтвержденное при офтальмологическом осмотре.

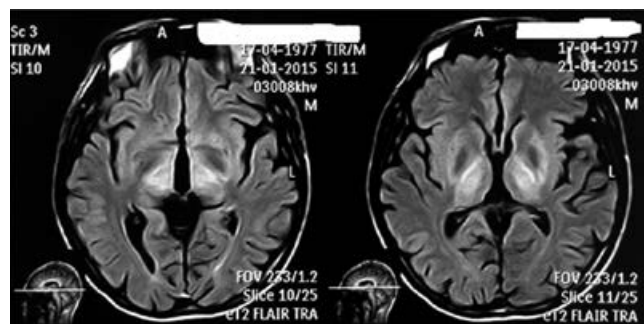


Рис. 1. МРТ головного мозга больного Ч. (FLAIR)
Двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала в проекции головки хвостатого ядра, скорлупы, таламуса

Fig. 1. An MR image of the brain of patient Ch. (FLAIR mode)
A bilateral symmetrical increase in signal intensity in the view of the head of the caudate nucleus, the putamen, and the thalamus

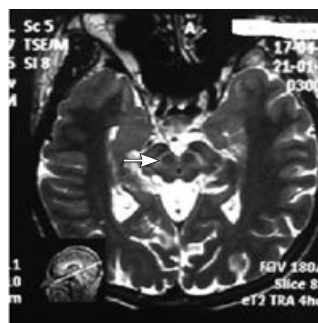


Рис. 2. МРТ головного мозга больного Ч. (T2-взвешенное изображение). «Лицо панды» (стрелка)

Fig. 2. A T2-weighted MR image of the brain of patient Ch. (image). Face of a giant panda sign (shown with arrow)

Данные обследования

Общий анализ крови: тромбоцитопения ($135 \times 10^9/\text{л}$).

Общий анализ мочи: протеинурия (0,46 г/л), лейкоциты 2–4 в поле зрения, эритроциты измененные 2–3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, мочевины – 5,04 ммоль/л, креатинин – 134 мкмоль/л (норма 71–115 мкмоль/л), билирубин – 27,1 ммоль/л, АЛТ – 18 ед/л (норма 5–40 ед/л), АСТ – 25 ед/л (норма 5–38 ед/л), щелочная фосфатаза – 196 ед/л (норма 70–270 ед/л).

ЭКГ – частота сердечных сокращений 64 удара в мин, ритм синусовый, электрическая ось сердца нормальная.

УЗИ внутренних органов: печень не увеличена, толщина правой доли 140 мм, левой доли – 65 мм. Паренхима средней эхогенности, структура умеренно неоднородна, сосудистый рисунок не деформирован, сохранен. Звукоточность сохранена. Внутривенные желчные протоки в обеих долях не расширены. V. portae – 11 мм, v. lienalis – 7 мм, холедох – 3 мм. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в области тела, объем 21 см³, стенки ровные, однородные, толщиной 2 мм, в просвете дополнительных образований нет. Поджелудочная железа, селезенка – без патологии, признаки нефроптоза слева I степени.

МРТ головного мозга: в проекции головок хвостатых ядер, скорлупы, таламусов симметрично с двух сторон определяется повышенная интенсивность сигнала в режиме FLAIR (рис. 1). При прицельном исследовании среднего мозга и верхней части моста – повышение интенсивности

сигнала на Т2-взвешенных изображениях вокруг красных ядер и черной субстанции в виде «лица панды» (рис. 2), повышение сигнала от задних отделов моста. Боковые желудочки асимметричные, правый больше левого, умеренно расширены на уровне центральных отделов (справа – 1,9 см, слева – 1,5 см), индекс боковых желудочков 25,7 (норма 18,0–22,1); поперечный размер передних рогов справа 0,8 см, слева – 0,8 см, индекс поперечных рогов 26,4 (норма 24,0–26,3) III желудочек расширен до 0,9 см., IV желудочек не расширен.

Акустические стволовые вызванные потенциалы: выражено увеличение латентности III пика и межпикового интервала I–III, а также снижение амплитуды V пика с обеих сторон, что свидетельствует о нарушении проведения слуховой афферентации на понтомезенцефальном уровне с обеих сторон.

Таким образом, в представленном случае у больного 27 лет с типичной неврологической картиной ГЛД (сочетание паркинсонического синдрома, атаксии, грубого постурального и кинетического тремора в руках, гиперсаливации, дисфонии, психических изменений) и характерными для данного заболевания изменениями на МРТ головного мозга (умеренно выраженная атрофия полушарий мозга, симметричные очаговые изменения базальных ядер, среднего мозга и моста, «лицо панды») отсутствовали какие-либо клинические либо рутинные лабораторно-инструментальные признаки поражения печени. В связи с этим было решено провести эластографию печени: эластичность составила 6,5 кПа, что соответствовало минимальной степени фиброза F1 по критериям METAVIR.

Исследование *медно-белкового гомеостаза* выявило снижение уровня меди в крови – 4,36 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди –

123,69 мкг/л (норма 2–80 мкг/л), снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови – 0,06 г/л (норма 0,15–0,6 г/л).

При *молекулярно-генетическом исследовании* выявлена типичная мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии.

Диагноз: ГЛД, ригидно-дрожательная форма.

С февраля 2015 г. начата медьэлиминирующая терапия D-пеницилламином и препаратом цинка (цинктерал).

Спустя 9 мес от начала терапии состояние больного значительно улучшилось: отмечалось выраженное уменьшение тремора правой руки, исчезновение тремора левой руки. Пациент стал писать, самостоятельно принимать пищу, выполнять все движения правой рукой, которые были невозможны до лечения, в т.ч. необходимую работу по дому. Исчезли атаксия, ахейрокинез, саливация. Улучшился фон настроения, стал более общителен. Сохраняются элементы ригидности в правой руке, легкая гипомимия. Проведение эластографии печени в динамике на фоне лечения прогрессирования фиброза не выявило (эластичность 6,9 кПа, степень фиброза F1 по METAVIR).

Представленное наблюдение показывает, что при наличии экстрапирамидной симптоматики у лиц молодого и среднего возраста необходимо проводить дифференциальный диагноз с ГЛД даже при отсутствии признаков патологии печени. При этом необходимо использовать все доступные современные методы диагностики, в т.ч. эластографию печени, при необходимости – пункционную биопсию печени с исследованием содержания меди, а также молекулярно-генетический анализ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflicts of interest.

Список литературы

1. Вялова Н.В., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Гепатолентикулярная дегенерация: клиника, диагностика, лечение. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 4: 130–134.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медицина, 1960. 555 с.
3. Лекарь П.Т., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. Л.: Медицина, 1984. 206 с.
4. Магжанова Ю.Р. Гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2007: 176с.
5. Чуркина И.Г., Дамулин И.В., Артемьев Д.В. Гепатоцеребральная дегенерация. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2006; 4: 3–8.
6. Gupta A., Aikath D., Neogi R. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients. Hum. Genet 2005; 118: 49–57.
7. Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2013. 71с.
8. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease. Metab. Brain Dis. 2005; 20: 295–302. DOI:10.1007/s11011-005-7910-8. PMID: 16382340.
9. Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1992; 55: 692. PMID: 1527540.
10. Вялова Н.В., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Психические нарушения при гепатолентикулярной дегенерации. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 4: 88–91.
11. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders. RinshoShinkeigaru. 2005; 45: 947–951. PMID: 16447770.
12. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globuspallidus on T1-weighted images. J. Neurol. 1997; 39: 171–174. PMID: 9106287.

References

1. Vyalova N.V., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Hepatolenticular degeneration: clinic, diagnostics, and treatment]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2012; 4: 130-134. (in Russ.).
2. Konovalev N.V. Hepatocerebral'naya distrofiya. [Hepatocerebral dystrophy]. Moscow: Meditsina. 1960. 555p. (in Russ.).
3. Lekar' P.G., Makarova V.A. Hepatocerebral'naya distrofiya. [Hepatocerebral dystrophy]. Moscow. Meditsina; 1984. 206 p. (in Russ.).
4. Magzhanova Yu.R. Geno-fenotipicheskie korrelyatsii pri bolezni Vil'sona v respublike Bashkortostan. Diss. kand. med. nauk [Geno-phenotype correlation in Wilson's disease in the republic of Bashkortostan. PhD diss. (Med.)]. Ufa. 2007: 176p. (in Russ.).
5. Churkina I.G., Damulin I.V., Artem'ev D.V. [Hepatocerebral degeneration]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii 2006; 4: 3–8. (in Russ.).
6. Gupta A., Aikath D., Neogi R. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients. Hum. Genet. 2005; 118: 49–57.
7. Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya. et al. [State Clinical Recommendations on Diagnostics and Treatment of Wilson-Konovalev Disease (Hepatolenticular Degeneration)]. Moscow. 2013. 71p. (in Russ.).
8. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease. Metab. Brain Dis. 2005; 20: 295–302. DOI:10.1007/s11011-005-7910-8. PMID: 16382340.
9. Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1992; 55: 692. PMID: 1527540.
10. Vyalova N.V., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Mental disorders under hepatolenticular degeneration]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2013; 4: 88–91. (in Russ.).
11. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders. RinshoShinkeigaru. 2005; 45: 947–951. PMID: 16447770.
12. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globuspallidus on T1-weighted images. J. Neurol. 1997; 39: 171–174. PMID: 9106287.

13. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1056–1063.

14. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247. DOI:10.1053/ihcp.2003.50281. PMID: 12773998.

13. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1056–1063.

14. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247. DOI:10.1053/ihcp.2003.50281. PMID: 12773998.

Информация об авторах: Вялова Н.В. — асс. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия;

Долока Д.С. — врач-невролог каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия;

Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Хелимский А.М. — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия.

Information about the authors: Nadezhda V. Vyalova, Assistant Professor, Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

Denis S. Doloka, Neurologist, Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

Tatyana N. Proskokova, D. Sci. (Med.), Prof., Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia. 680035 Russia, Khabarovsk, str. Muraveva-Amurskogo, d 35; e-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Aleksandr M. Khelimskiy — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia.

Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин, **А.В. Червяков**, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Изучение особенностей течения и распространения нейродегенеративного процесса при БАС имеет большое значение, поскольку до настоящего времени эффективные методы лечения заболевания не разработаны. В клинической практике отсутствуют объективные биомаркеры поражения верхнего мотонейрона и экстрамоторных регионов головного мозга, несмотря на очевидные доказательства мультисистемности поражения головного мозга при БАС. В последние годы большую роль в изучении БАС играют методы структурной и функциональной нейровизуализации, такие как МР-морфометрия, диффузионно-тензорная МРТ, МР-спектроскопия, функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др. В обзоре анализируются результаты нейровизуализационных исследований в контексте их применения для диагностики, прогнозирования и мониторинга течения БАС. Для диагностики заболевания наиболее чувствительными и специфичными являются диффузионно-тензорная МРТ, МР-спектроскопия, ПЭТ, комбинация нескольких методов нейровизуализации и их сочетание с транскраниальной магнитной стимуляцией. Диффузионно-тензорная МРТ и МР-спектроскопия могут использоваться для мониторинга и прогнозирования течения заболевания. Обсуждаются основные ограничения и недостатки проведенных исследований, а также возможные перспективы применения нейровизуализации при БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь мотонейрона, нейровизуализация, МРТ, биомаркеры.

Для цитирования: И.С. Бакулин, А.В. Червяков, Е.И. Кремнева. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 76–87.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11

Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis

Ilya S. Bakulin, **Aleksandr V. Chervyakov**, Elena I. Kremneva, Rodion N. Kononov, Mariya N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal progressive central nervous system disorder affecting the upper and lower motor neurons. It is important to study the features of the course and progression of neurodegeneration in ALS, since no effective methods for treating this disease have been developed yet. Despite the clear evidence that brain lesions in ALS are of multisystem nature, there are no objective biomarkers of lesions of the upper motor neuron and the extramotor areas of the brain. Structural and functional neuroimaging, such as MR brain morphometry, diffusion tensor imaging, MR spectroscopy, functional MRI, positron emission tomography (PET), etc., have recently been playing a significant role in studying ALS. The results of neuroimaging studies are analyzed in this review in the context of using them to diagnose, predict, and monitor the course of ALS. Diffusion tensor imaging, MR spectroscopy, PET, combination of several neuroimaging methods and their combination with transcranial magnetic stimulation are the most sensitive and specific techniques to be used to diagnose the disease. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy can be used to monitor and predict the disease course. The main limitations and shortcomings of the performed studies, as well as the possible outlook for using neuroimaging in ALS, are discussed.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, neuroimaging, MRI, biomarkers.

For citation: Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I. et al. [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 76–87.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является фатальным нейродегенеративным заболеванием с преимущественным поражением мотонейронов первичной моторной коры, кортикоспинальных (пирамидных) трактов и мотонейронов передних рогов спинного мозга. Клинически заболевание проявляется неуклонно прогрессирующими

смешанными (спастико-атрофическими) парезами, поражением бульбарной и дыхательной мускулатуры, что в подавляющем большинстве случаев приводит к гибели пациентов через несколько лет после дебюта болезни [1, 2].

Достигнутый в последние годы прогресс в области изучения механизмов развития и распространения патологического процесса при БАС позволяет по-новому взглянуть

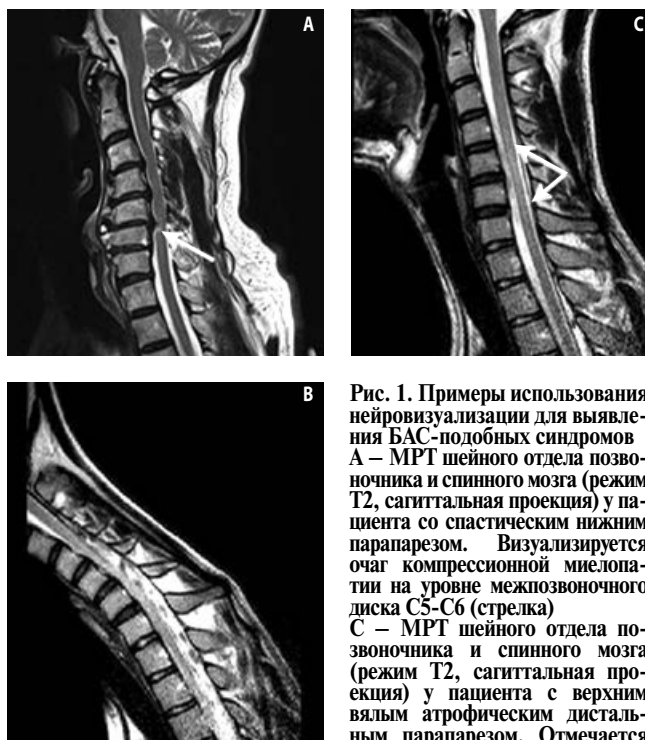


Рис. 1. Примеры использования нейровизуализации для выявления БАС-подобных синдромов
А – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) у пациента со спастическим нижним парапарезом. Визуализируется очаг компрессионной миелопатии на уровне межпозвоночного диска C5–C6 (стрелка)
С – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) у пациента с верхним вялым атрофическим дистальным парапарезом. Отмечается

уменьшение поперечного размера спинного мозга на уровне C5–C6 позвонков (стрелки)
В – МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга (режим T2, сагиттальная проекция) того же пациента при максимальном сгибании шеи. Компрессия спинного мозга твердой мозговой оболочкой – МР-признак болезни Хираямы [12]

Fig. 1. Examples of using neuroimaging to reveal ALS-like syndromes
A – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) in a patient with spastic lower extremity paraparesis. A focus of compressive myelopathy is visualized at the level of C5–C6 intervertebral disc (shown with an arrow)
B – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) in a patient with flaccid atrophic paraparesis of distal upper extremities. The transverse diameter of the spinal cord is reduced at the level of C5–C6 vertebrae (shown with arrows)
C – an MR image of the cervical spine and spinal cord (T2-weighted sagittal view) of the same patient upon maximum flexion of the neck. Spinal cord compression by the dura mater is an MR sign of Hirayama disease [12]

на БАС как заболевание всего мозга в целом, а не только как на болезнь моторной системы. Получены многочисленные доказательства мультисистемности поражения головного мозга при БАС [3]. До 32–50% пациентов с БАС имеют когнитивные и поведенческие нарушения различной степени выраженности, в 19% случаев соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции [4].

До настоящего времени ранняя диагностика БАС является серьезной проблемой. Полиморфизм клинических проявлений заболевания, особенно в дебюте, гетерогенность клинического течения требуют разработки объективных диагностических и прогностических маркеров [5–7].

Использование современных методов структурной и функциональной визуализации наряду с использованием нейробиологических методик является ведущим подходом к изучению нервной системы при БАС *in vivo* – оценке структурной патологии серого и белого вещества, изменений рецепторного профиля, содержания различных метаболитов, изменений нейронных сетей и коннективности [8–10]. В последние годы возможности нейровизуализационных методов существенно расширились [11] и не ограничиваются только «негативной» диагностикой, т.е. исключением структурной патологии, которая может стать причиной развития БАС-подобных синдромов (рис. 1).

В многочисленных исследованиях с применением методов нейровизуализации у пациентов с БАС были выявлены разнообразные структурные и функциональные изменения как головного, так и спинного мозга [9, 13, 14]. Обычно в эти исследования включались пациенты с достоверным диагнозом, а анализируемые показатели оценивались на уровне групповых различий. В табл. 1 приведены основные изменения, выявляемые при использовании различных методов нейровизуализации, и возможные механизмы их появления. В настоящем обзоре представлены литературные данные о выявляемых при структурной и функциональной нейровизуализации изменениях ЦНС у пациентов с БАС, с акцентом на их диагностическом и прогностическом значении, а также возможной роли в оценке прогрессирования болезни и изучении патофизиологии заболевания.

Таблица 1. Основные изменения при нейровизуализации у пациентов с БАС

Методика/режим	Характер изменений	Механизмы
МРТ в режимах T2 и FLAIR	гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов	аксональная дегенерация
MP-морфометрия	уменьшение объема серого вещества и кортикальной толщины в первичной моторной коре и экстрамоторных регионах снижение ФА и увеличение средней диффузионности	атрофический процесс аксональная дегенерация,
ДТ-МРТ	кортикоспинальных трактов, волокон мозолистого тела и других проводников головного мозга	активация микроглии, накопления железа и др.
MP-спектроскопия	снижение содержания NAA увеличение содержания MI снижение содержания ГАМК	уменьшение количества и повреждение нейронов активация микроглии дегенерация тормозных ГАМКергических интернейронов
Функциональная МРТ	увеличение активации дополнительной моторной, премоторной и сенсорной коры при выполнении простой двигательной парадигмы выявление регионов с увеличенной эффективной коннективностью при функциональной МРТ покоя	компенсаторная корковая пластичность и/или снижение тормозной нейротрансмиссии
ПЭТ	снижение связывания ¹¹ C-флумазенила снижение связывания ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозы	дегенерация тормозных ГАМКергических интернейронов дегенеративное поражение
ОФЭКТ	гиперфузия моторной и фронтальной коры	дегенеративное поражение

Примечания: FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ, ФА – фракционная анизотропия; NAA – N-ацетиласпартат; MI – миоинозитол; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Table 1. The main changes in neuroimaging in patients with ALS

Method/mode	Changes	Mechanism
Method/mode MRI, T2 and FLAIR	Corticospinal tract hyperintensity	Axon degeneration
MR-morphometry	Decrease in the volume of gray matter and cortical thickness in the primary motor cortex and extramotor regions	Atrophy
DT-MRI	Decrease FA and increase in the average diffusion of corticospinal tracts, fibers of the corpus callosum and other brain conductors	Axon degeneration, microglia activation, iron accumulation etc.
MR spectroscopy	Decrease NAA Increase MI Decrease GABA	Decrease of number and damage of neurons Microglia activation Degeneration of GABAergic interneurons
Functional MRI	Increase in the activation of additional motor cortex, premotor cortex, sensory cortex during execution of simple motor paradigm Identification of regions with increased effective connectivity in resting state fMRI	Compensatory cortical plasticity and/or decrease in inhibitory neurotransmission
PET	Decrease ¹¹ C-flumazenil binding Decrease ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose binding	Degeneration of GABAergic interneurons Degeneration
SPECT	Hypoperfusion of motor and frontal cortex	Degeneration

Примечания: FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; DT-MPT – диффузионно-тензорная MPT, FA – фракционная анизотропия; NAA – N-ацетиласпартат; MI – миоинозитол; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

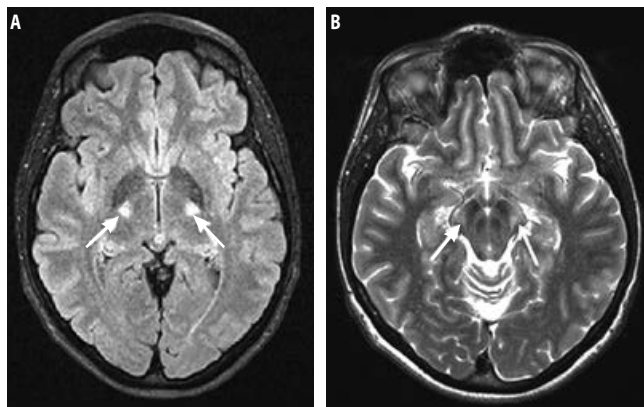


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки с БАС, бульбарная форма. Гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов (стрелки) на уровне заднего бедра внутренней капсулы (А, режим FLAIR) и ножек мозга (В, режим T2)

Fig. 2. An MR image of the brain of a female patient with the bulbar form of ALS. Hyperintensity of the corticospinal tracts (shown with arrows) at the level of the posterior limb of internal capsule (A, FLAIR mode) and cerebral peduncles (B, T2-weighted mode)

Нейровизуализационные диагностические маркеры БАС

В настоящее время не вызывает сомнений, что БАС является гетерогенным с клинической и патогенетической точек зрения заболеванием [15]. Идентифицировано несколько десятков генов, играющих каузативную роль в развитии болезни или модифицирующих ее течение [16]. Наряду с классическими случаями БАС с сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов (вариант Шарко) встречаются случаи изолированного поражения верхнего (первичный боковой склероз) или нижнего (прогрессирующая мышечная атрофия) мотонейрона, а также другие более редкие варианты, например, синдром «свисающих рук» (flail arm syndrome), прогрессирующий бульбарный паралич и др. [17–19]. В 7–10% случаев в дебюте заболевания отсутствуют клинические признаки поражения верхнего мотонейрона, и постановка диагноза может вызывать значительные затруднения [20–22]. Отмеченная выше гетеро-

генность клинической картины заболевания, а также недостаточная чувствительность используемых в настоящее время пересмотренных критериев Эль-Эскориал (2000) являются причиной поздней или ошибочной диагностики заболевания. Диагноз ставится в среднем через 12–16 мес после дебюта, а около 20% пациентов имеют диагностическую категорию «возможный БАС» даже на момент смерти [6]. Одной из важных проблем, ограничивающих возможность ранней диагностики БАС, является отсутствие в современных диагностических критериях инструментальных маркеров поражения верхнего мотонейрона. Предполагается, что в качестве таких диагностически значимых инструментальных методов могут выступать, прежде всего, методы нейровизуализации и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [23, 24].

При проведении стандартной МРТ в режимах T2 и FLAIR (от англ. – fluid-attenuated inversion recovery) у части пациентов с БАС выявляется гиперинтенсивность различных участков кортикоспинальных трактов (рис. 2), однако данный признак не является достаточно чувствительным и специфичным и не может использоваться для диагностики заболевания [23]. Частота выявления гиперинтенсивности кортикоспинальных трактов при БАС не превышает 40%, а специфичность – 70% [25–27]. Необходимо учитывать, что данный признак может встречаться также при других нейродегенеративных заболеваниях, некоторых метаболических расстройствах (например, при печеночной энцефалопатии и дефиците витамина B12), а также при нормальном старении. Наиболее часто при БАС гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов регистрируется на уровне заднего бедра внутренней капсулы, реже – в субкортикальном белом веществе, семиовальных центрах и ножках среднего мозга [23]. В части случаев возможно также появление гипоинтенсивного в режимах T2 и FLAIR сигнала в области первичной моторной коры [28]. Применение современных высокопольных томографов с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл может увеличить частоту выявления гиперинтенсивности кортикоспинальных трактов до 80,0–96,3% на разных уровнях [29]. Однако при этом существенно падает и специфичность данного показателя,

поскольку в контрольной группе здоровых добровольцев данный феномен на уровне заднего бедра внутренней капсулы регистрируется в 68,3% случаев [29].

Более чувствительным и специфичным методом выявления структурных изменений кортикоспинальных трактов при БАС является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) [9, 10]. Метод основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе головного мозга [30]. У пациентов с БАС выявлено уменьшение фракционной анизотропии (ФА, скалярная величина, описывающая степень упорядоченности диффузии) кортикоспинальных трактов и других проводящих путей головного мозга, включая белое вещество лобных долей и мозолистое тело; однако в большинстве исследований данные различия регистрировались только на групповом уровне с существенным перекрытием значений ФА в группах пациентов и здоровых добровольцев (см. обзоры [14, 23]). По данным метаанализа исследований с применением ДТ-МРТ при БАС, чувствительность и специфичность этого метода составляют 68% и 73% соответственно [31]. Авторы сделали вывод, что данный метод не может рассматриваться как клинически значимый в диагностике БАС. Диагностическая значимость ДТ-МРТ при БАС может быть увеличена при оценке не только ФА, но и радиальной диффузионности. При таком подходе чувствительность и специфичность метода могут составлять 87,5% и 85,0% соответственно [32], а площадь под кривой (при анализе радиальной диффузионности на уровне ножек мозга) – 80,1% [33]. Интересно отметить, что большей чувствительностью (92%) и специфичностью (88%) при БАС может обладать снижение ФА и увеличение радиальной диффузионности при исследовании мозолистого тела, а не кортикоспинальных трактов [34].

В нескольких крупных исследованиях изучались возможности применения МР-спектроскопии в диагностике БАС. Так, по данным исследования, проведенного R. Kaufmann и соавт. (2004) с включением 160 пациентов, уменьшение отношения содержания N-ацетиласпартата (NAA) к креатину (Cr) в первичной моторной коре при БАС имеет высокую чувствительность (86%), но низкую специфичность (37%) [35]. По данным другой работы, изменение отношения миоинозитола (MI) к NAA обладает чувствительностью 71% и специфичностью 93% [36]. Еще одним потенциально перспективным диагностическим маркером при БАС может быть снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выявленное в нескольких работах с использованием МР-спектроскопии [37, 38].

В исследованиях с применением МР-морфометрии у пациентов с БАС выявлено уменьшение объема и толщины серого вещества в различных регионах мозга [39, 40]. По данным F. Agosta и соавт. (2012), при БАС наблюдается уменьшение кортикальной толщины в первичной моторной коре, префронтальной и вентральной фронтальной коре, островке, поясной извилине, нижней височной, теменной, медиальной и латеральной затылочной коре [41]. Результаты этих исследований свидетельствуют о наличии при БАС распространенного уменьшения толщины коркового слоя, как в моторных, так и в немоторных регионах головного мозга, однако диагностическое значение этих изменений в настоящее время окончательно не известно [9, 23]. Так, по данным метаанализа Z. Chen и L. Ma (2010), чувствительность МР-морфометрии при БАС не превышает 25% [42].

Среди методов функциональной нейровизуализации наибольший интерес с точки зрения диагностики БАС вызывает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). У пациентов с БАС при проведении данного исследования выявляются зоны гипометаболизма в первичной моторной, премоторной и височной коре, а также зоны гиперметаболизма в стволе и медиальной височной коре [43–46]. По данным двух крупных проспективных исследований, диагностическая точность ¹⁸F-ФДГ при БАС составляет около 93% [45, 46]. В то же время необходимо иметь в виду техническую сложность метода и анализа результатов исследования, а также существенные различия, полученные при обследовании разных групп пациентов.

Учитывая недостаточную чувствительность и специфичность отдельных режимов и протоколов нейровизуализации в диагностике БАС, в нескольких исследованиях изучалась диагностическая значимость комбинации методов. В исследовании, проведенном B.R. Foerster и соавт. (2014), изучалась диагностическая значимость одновременного проведения МР-спектроскопии с оценкой содержания ГАМК в первичной моторной коре и ДТ-МРТ с определением ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы. Было показано, что комбинация этих двух нейровизуализационных методик существенно превосходит по информативности каждый метод в отдельности. Так, если оценка только изменений ФА обладает чувствительностью и специфичностью 86% и 70% соответственно, то при использовании комбинации методов чувствительность и специфичность увеличиваются до 93% и 85% соответственно [47]. В исследовании, проведенном A. Sego и соавт. (2015), использовалась другая комбинация нейровизуализационных методов: стандартная МРТ в режиме T2 с оценкой гипointенсивности прецентральной извилины и МР-спектроскопия с определением уровня NAA. Чувствительность и специфичность составили соответственно 78,6% и 82,1% для комбинации методов, что статистически значимо больше, чем для каждого метода в отдельности [48].

Дальнейшим направлением совершенствования диагностической точности выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС может быть комбинация методов нейровизуализации и ТМС. Так, в одной из работ, проведенных S. Pohl и соавт. (2001), было показано, что использование комбинации МР-спектроскопии и ТМС позволяет выявить изменения в 77% случаев, что статистически значимо больше, чем для каждого метода в отдельности (МР-спектроскопия – 53%, ТМС – 63%) [49]. В исследовании J. Furtula и соавт. (2013) показано увеличение чувствительности выявления поражения верхнего мотонейрона при подозрении на БАС при одновременном учете результатов тройной стимуляции и ДТ-МРТ. Изолированная тройная стимуляция выявляла изменения у 54% пациентов с подозрением на БАС без признаков поражения верхнего мотонейрона, изолированная ДТ-МРТ – у 25%, тогда как комбинация методов – у 74% [50]. Еще более информативной может быть комбинация морфометрии, оценивающей толщину первичной моторной коры, и ТМС парными стимулами, оценивающей нарушения внутрикоровой тормозной нейротрансмиссии: такой подход выявляет изменения в 88% случаев, а при учете толщины височной коры – в 96% случаев. Очевидно, что наиболее перспективным является комбинированный анализ [51].

Следует отметить, что выявление при проведении нейровизуализации поражения верхнего мотонейрона у пациентов с клинически определяемым пирамидным синдромом не дает новой диагностической информации. Более важным является изучение диагностической значимости нейровизуализации при синдроме изолированного поражения нижнего мотонейрона (ПМА), когда дифференциальный диагноз может быть особенно трудным. В такой ситуации чувствительность нейровизуализационных методов существенно уменьшается, составляя, например, не более 25% для ДТ-МРТ [50] и около 60% для МР-спектроскопии [35].

Таким образом, до настоящего времени диагностические возможности методов нейровизуализации при БАС ограничены. Наиболее перспективным представляется комбинация нескольких нейровизуализационных методов, а также их применение совместно с ТМС для комплексной оценки структурных и функциональных изменений. Необходимы дальнейшие исследования для поиска оптимальной комбинации методов, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике БАС.

Нейровизуализационные маркеры прогрессирования заболевания

Мониторинг и оценка прогрессирования заболевания при БАС до сих пор остаются серьезной проблемой как в рутинной клинической практике, так и при проведении клинических исследований новых методов лечения. Увеличение в последние годы частоты использования при БАС неинвазивной вентилизации легких делает затруднительным использование в качестве первичной конечной точки такого показателя, как выживаемость [52]. Во многих исследованиях в качестве суррогатных конечных точек используются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пересмотренная Шкала нарушений функций при БАС (ALSFRS-R, от англ. — ALS functional rating scale revised), которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью [53]. Предполагается, что открытие новых биомаркеров прогрессирования БАС может позволить оптимизировать на раннем этапе выбор препаратов для их более глубокого изучения, качественнее оценивать эффективность препаратов и уменьшить продолжительность исследований [54].

Наиболее изученным нейровизуализационным маркером прогрессирования нейродегенеративного процесса при БАС является изменение ФА кортикоспинальных трактов, однако в исследованиях с применением этого метода получены противоречивые результаты. Так, в части исследований показано уменьшение данного показателя по мере прогрессирования заболевания при повторной оценке через 6–8 мес [55–57], а также выявлены статистически значимые корреляции с клинически оцениваемым прогрессированием заболевания [56, 58]. По данным других работ, показатель ФА кортикоспинальных трактов остается стабильным [59–62] и не отражает изменений клинической картины [56, 63]. По данным Y. Zhang и соавт. (2011), расчетная мощность ДТ-МРТ в оценке прогрессирования заболевания при БАС составляет 80% при условии включения как минимум 46 пациентов [64]. Большинство продольных исследований с применением ДТ-МРТ включало менее 20 пациентов, что может быть одной из причин значительных различий полученных в них результатов.

Противоречивые данные получены и при оценке изменения кортикальной плотности с применением МР-

морфометрии в динамике. Так, по данным некоторых работ, у пациентов с БАС наблюдается уменьшение толщины церебральной коры в динамике при повторном проведении исследования через 3–12 мес, коррелирующее со скоростью прогрессирования заболевания по данным клинической оценки [59, 65]. В то же время в части исследований получены негативные результаты: не выявлено изменения кортикальной толщины в динамике [39] или связи между ее уменьшением и клиническим прогрессированием [63]. В одном из наиболее крупных исследований показано, что при мониторинге результатов ДТ-МРТ и МР-морфометрии в течение 9 мес можно выявить статистически значимое уменьшение ФА кортикоспинальных трактов и увеличение радиальной диффузионности, в то время как кортикальная толщина прецентральной извилины в течение того же периода наблюдения оставалась неизменной [66].

В исследованиях с применением МР-спектроскопии показано уменьшение у пациентов с БАС по мере прогрессирования заболевания концентрации NAA в первичной моторной коре и уменьшения отношения NAA к холину (Cho) или Cr [67–77]. По данным двух работ, изменения концентрации данных метаболитов статистически значимо коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания [68, 72]. МР-спектроскопия позволяет также выявлять изменения содержания нейрометаболитов при применении лекарственных препаратов. Например, показано, что назначение рилузола приводит к увеличению отношения NAA/Cr в первичной моторной и дополнительной моторной коре, которое может быть выявлено уже через сутки после первого применения препарата [73].

Одним из новых подходов к оценке прогрессирования заболевания при БАС и других нейродегенеративных заболеваниях может быть изучение распространения патологического процесса в условиях *in vivo* в соответствии с прионоподобной (prion-like) теорией. Согласно данной теории, прогрессирование патологического процесса при нейродегенеративных заболеваниях может быть связано с трансинаптическим распространением белков с неправильной укладкой от клетки к клетке в соответствии с нейроанатомией и топографией проводящих путей головного мозга [74, 75]. Так, у пациентов с БАС наиболее выраженные структурные и функциональные изменения, по данным ДТ-МРТ и фМРТ покоя, характерны для регионов мозга, имеющих прямую синаптическую связь с первичной моторной корой [76]. Прионоподобные свойства экспериментально доказаны для таких белков, как SOD1, FUS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma protein) и TDP-43 (TAR DNA binding protein-43) [75]. Последний белок привлекает особое внимание, т.к. является основным компонентом убиквитинсодержащих включений, выявляемых у большинства пациентов с БАС [77]. В 2013 г. J. Brettschneider и соавт. на основании изучения локализации TDP-43-содержащих включений в 76 аутопсийных случаях БАС предложили выделять 4 стадии патологического процесса (данная схема сходна с предложенной стадийностью болезни Паркинсона на основании локализации α -синуклеиновых включений) [78]. Для подтверждения этой модели в условиях *in vivo* J. Kassubeck и соавт. (2015) предложили использовать ДТ-МРТ с анализом структурного повреждения проводящих путей, вовлекающихся в патологический процесс на разных стадиях заболевания [79]. Авторы оценивали ФА пяти «трактов интереса», поражаемых при БАС на разных стадиях: кортикоспинального (стадия 1), кортикорулярного и кортикомостового

(стадия 2), кортикостриарного (стадия 3) и проксимальной порции перфорантного (стадия 4). В исследование были включены 111 пациентов с БАС и 74 здоровых добровольца. Результаты исследования в целом подтвердили данные J. Bretschneider и соавт., полученные на аутопсийном материале. Так, наибольшие различия значений ФА между пациентами с БАС и здоровыми были выявлены для кортикоспинального тракта, поражаемого самым первым, тогда как для остальных путей уровень значимости различий уменьшался по мере увеличения стадии заболевания, на которой данный путь вовлекается в патологический процесс. Определенная на основании результатов ДТ-МРТ стадия заболевания (от 1 до 4) статистически значимо коррелировала с клинической оценкой тяжести заболевания по ALSFRS-R и его продолжительностью. Пациенты с более высокой стадией, по данным ДТ-МРТ, имели более грубый неврологический дефицит и большую продолжительность болезни [79].

Нейровизуализационные прогностические маркеры при БАС

Даже в классических случаях БАС течение заболевания характеризуется выраженной гетерогенностью. Так, при медиане выживаемости 34–41 мес четверть пациентов с БАС живут более 5 лет, а при медиане 10% – более 10 лет [80]. Установлено несколько клинических и лабораторных предикторов неблагоприятного прогноза при БАС, однако прогнозирование скорости прогрессирования заболевания у каждого конкретного пациента остается серьезной проблемой, что требует совершенствования объективных прогностических маркеров [81].

В настоящее время проведены лишь единичные исследования, направленные на поиск прогностических нейровизуализационных маркеров при БАС. Одним из таких маркеров может быть соотношение NAA/Cho в первичной моторной коре, определяемое при МР-спектроскопии. У пациентов с соотношением NAA/Cho в моторной коре больше 2,1 прогноз статистически значимо хуже, чем у пациентов с отношением меньше 2,1, с медианой выживаемости 19,4 и 31,9 мес соответственно [82]. Позже эти данные были подтверждены в исследовании Т. Руга и соавт. (2010) в виде статистически значимой корреляционной связи между соотношением NAA/Cho в моторной коре и тяжестью симптомов заболевания и его прогрессированием при динамическом наблюдении [83].

В двух исследованиях показана также прогностическая значимость ДТ-МРТ. По данным F. Agosta и соавт. (2010), значение ФА кортикоспинальных трактов является независимым и сильным предиктором выживаемости. У пациентов со значением ФА менее 0,56 выживаемость при трехлетнем наблюдении составила 42%, а у пациентов со значением ФА более 0,56 – 90% [84]. По данным R. A. Menke и соавт. (2012), значение ФА на уровне заднего бедра внутренней капсулы менее 0,62 является предиктором более быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза [56].

Прогностическое значение при БАС могут иметь и изменения, выявляемые при проведении функциональной МРТ (фМРТ) с двигательной парадигмой. В нескольких работах у пациентов с БАС показано увеличение объема активации в нижней лобной извилине (поле 6 по Бродману) контралатерального полушария и теменных долях с двух сторон [85], базальных ганглиях, стволе мозга и мозжечке [86], а также в сенсомоторной коре (1, 2 и 4 поля по Бродману),

нижней теменной доле и верхней височной извилине [87] при выполнении простого двигательного задания. По данным A. Roujois и соавт. (2013), увеличение активации контралатеральной теменной коры статистически значимо отрицательно коррелирует со скоростью прогрессирования заболевания при дальнейшем динамическом наблюдении и может рассматриваться в качестве благоприятного прогностического фактора ($p=0,001$) [88]. Предположено, что расширение зон активации при выполнении двигательной задачи у пациентов с БАС носит компенсаторный характер и, возможно, направлено на поддержание двигательной функции в ответ на прогрессирующее дегенеративное поражение корковых мотонейронов. Эти данные согласуются с выявлением у пациентов с БАС гипертонии моторной коры и расширения зон коркового представительства мышц при проведении ТМС-картирования [89, 90]. Данный феномен также может быть связан с поражением тормозных интернейронов, отражая таким образом развитие гипертонии [9]. Его дальнейшее изучение может иметь большое значение как для уточнения роли нейростатических процессов и гипертонии при нейродегенеративном процессе, так и для создания новых методов модуляции возбудимости коры головного мозга.

Ограничения и перспективы

В последние годы в нескольких обзорных статьях активно обсуждаются ограничения нейровизуализационных исследований нейровизуализации при БАС. A. Chio и соавт. (2014) выделяют следующие основные ограничения: малые размеры выборки больных в большинстве работ (медиана количества пациентов составляет 25 для исследований с применением МРТ и 12 для исследований с применением ПЭТ); недостаточное клиническое описание, ограниченное в большинстве работ только полом, возрастом, формой и продолжительностью заболевания; редкое использование в качестве группы контроля пациентов с БАС-подобными синдромами; малое количество исследований с применением нескольких режимов или протоколов нейровизуализации [9]. По мнению E. Verstraete и V. R. Foerster (2015), основными ограничениями являются проведение только группового анализа в большинстве работ и несоответствие включаемых в исследования групп пациентов их реальному клиническому профилю [24]. В большинство исследований включались пациенты с установленным достоверным диагнозом на стадии генерализованного процесса и продолжительностью заболевания более 1–2 лет. В то же время реальная потребность в уточнении диагноза, как правило, возникает в самом дебюте заболевания (первые 6–12 мес), когда имеются только локальные проявления или клиническая картина нетипична для БАС (например, отсутствуют признаки поражения верхнего мотонейрона). Наиболее перспективным представляется включение мультимодальной нейровизуализации как одного из пунктов диагностического обследования пациентов с «подозрением на БАС», в т.ч. в случаях, когда после завершения всех диагностических мероприятий или после динамического наблюдения может быть установлен альтернативный диагноз. Только в таком случае возможна точная оценка диагностических возможностей нейровизуализационных методов с определением их чувствительности и специфичности.

До настоящего времени возможности некоторых методик нейровизуализации при БАС изучены недостаточно, однако в предварительных исследованиях с их применением получены обнадеживающие результаты. Среди подобных мето-

дик можно выделить МРТ с переносом намагниченности, способную выявлять структурные изменения в белом веществе, когда применение других режимов является малоинформативным. Показано, что с помощью данной методики гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов в режиме T1 SE МТС может быть выявлена у 80% пациентов с БАС со специфичностью, близкой к 100% [27]. Большие перспективы могут быть связаны также с расширением возможностей визуализации спинного мозга при использовании высокопольных томографов и быстрых импульсных последовательностей, дальнейшим изучением дисфункции тормозной нейротрансмиссии (с применением МР-спектроскопии или ПЭТ с ¹¹C-флумазенилом) и изменений функционирования нейрональных сетей и коннективности [9, 13, 24].

Среди важных и перспективных направлений исследований можно отметить поиск специфических нейровизуализационных маркеров отдельных генетических вариантов БАС и проведение клиничко-генетико-нейровизуализационных сопоставлений. Так, при одном из генетических вариантов БАС, обусловленном мутацией D90A в гене *SOD1*, не выявлено значительного снижения связывания радиофармпрепарата при проведении ПЭТ с ¹¹C-флумазенилом, что предполагает относительную интактность тормозных интернейронов в неокортексе [91]. Предполагается, что это может быть ключевой причиной более доброкачественного течения заболевания (его продолжительность при наличии данной мутации, как правило, превышает 10 лет). Другой пример – случаи БАС, связанные с экспансией гексанукле-

отидных повторов в гене *C9ORF72*, при которых часто отмечаются когнитивные нарушения. Морфологическим субстратом их развития может быть более выраженная атрофия экстрамоторных участков неокортекса, включая лобные доли, более выраженная у носителей этой мутации, чем у других пациентов [92].

Интересным направлением применения нейровизуализации является поиск наиболее ранних маркеров поражения нервной системы у бессимптомных носителей каузативных мутаций, что может сыграть большую роль в изучении патофизиологии заболевания и разработке подходов к превентивной терапии. Показано, что у бессимптомных носителей мутаций *SOD1* можно выявить снижение ФА кортикоспинальных трактов [93] и уменьшение содержания NAA в спинном мозге [94], а у бессимптомных носителей мутации *C9ORF72* – уменьшение толщины коры в височной, теменной и затылочной долях, а также уменьшение объема левого хвостатого ядра и скорлупы [95]. Интересно отметить, что в последнем случае не было выявлено изменений моторной коры и кортикоспинальных трактов, в связи с чем обнаруженные изменения скорее отражают влияние *C9ORF72* на индивидуальное развитие головного мозга в онтогенезе, чем его роль в нейродегенеративном процессе [95]. Безусловно, необходимы проспективные исследования, направленные на поиск ранних нейровизуализационных предикторов развития нейродегенеративного процесса, сопоставляющие особенности нейровизуализационных изменений со сроками развития и будущим фенотипом заболевания.

Таблица 2. Возможности использования методов нейровизуализации в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения БАС

Методика	Диагностика		Прогноз	Мониторинг
	чувствительность	специфичность		
МРТ (T2, FLAIR)	<40%	<70%	–	–
МР-морфометрия	25%	не изучено	–	±
ДТ-МРТ	68%	73%	+	±
МР-спектроскопия	71–86%	37–75%	+	+
МРТ с переносом намагниченности	80%	100%	не изучено	не изучено
Функциональная МРТ	не изучено	не изучено	±	не изучено
ПЭТ	89–95%	≥80%	±	не изучено
ОФЭКТ	29–45%	не изучено	–	не изучено

Примечания: «+» – возможность применения показана в большом количестве исследований; «±» – возможность применения показана в единичных работах или получены противоречивые результаты; «–» – показана неинформативность применения.

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Table 2. The possibility of using methods of neuroimaging in the diagnosis, monitoring and prognosis of ALS duration

Method/mode	Diagnosis		Prognosis	Monitoring
	Sensitivity	Specificity		
MRI, T2 and FLAIR	<40%	<70%	–	–
MR-morphometry	25%	Unstudied	–	±
DT-MRI	68%	73%	+	±
MR spectroscopy	71–86%	37–75%	+	+
MRI with magnetization transfer	80%	100%	Unstudied	Unstudied
Functional MRI	Unstudied	Unstudied	±	Unstudied
PET	89–95%	≥80%	±	Unstudied
SPECT	29–45%	Unstudied	–	Unstudied

Notes: «+» - the possibility of using is shown in a large number of studies; «±» - the possibility of using is shown in single works or contradictory results are obtained; «-» - shows the non-informative application. FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; DT-MRI - diffusion tensor MRI; PET - positron emission tomography; SPECT - single-photon emission computed tomography.

Заключение

Активное развитие методов нейровизуализации в последние годы позволило значительно расширить представления о патофизиологии БАС, а также вплотную подойти к созданию диагностических и прогностических биомаркеров заболевания и новых объективных методов мониторинга его течения (табл. 2).

В то же время, несмотря на значительное количество проведенных исследований, до настоящего времени не разработан оптимальный алгоритм применения нейровизуализационных методов у пациентов с БАС, и в ру-

тинной клинической практике они используются только для исключения других заболеваний. Дальнейший прогресс в этой области может быть связан с уточнением диагностических и прогностических возможностей уже используемых и новых перспективных методов нейровизуализации на ранних стадиях заболевания, изучением нейровизуализационных биомаркеров отдельных генетических вариантов БАС и проведением клинико-нейровизуализационных сопоставлений, применением мультимодальной структурной и функциональной нейровизуализации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Боковой амиотрофический склероз. Под редакцией И.А. Завалишина. М.: ООО «ИИА «Евразия+», 448 с.
2. Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 420–439.
3. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (6): 667–73. PMID: 25644224. DOI:10.1136/jnnp-2014-308946.
4. Phukan J., Elamin M., Bede P. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 102–08. PMID: 21836033. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.
5. Blasco H., Vourc'h P., Pradat P.F. et al. Further development of biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (8): 853–68.
6. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112 (2): 103–5. PMID: 27275785. DOI:10.1080/14737159.2016.1199277.
7. Иллариошкин С.Н., Танашян М.М., Максимова М.Ю. и др. Концепция биомаркеров в клинической неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. В 3-х т./под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. М.: АТМО, 2015; 1: 363–424.
8. Turner M.R., Verstraete E. What does imaging reveal about the pathology of amyotrophic lateral sclerosis? *Curr Neurol Neurosurg Rep*. 2015; 15(7): 45. PMID: 26008817. DOI 10.1007/s11910-015-0569-6.
9. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol*. 2014; 13(12): 1228–40. PMID: 25453462. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70167-X.
10. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 467560. PMID: 24949452. DOI: 10.1155/2014/467560.
11. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (4): 13–20.
12. Кремнева Е.И., Воробьева А.А., Адарчева Л.С. и др. Предупрежден – значит вооружен: особенности МРТ-исследования при болезни Хираяма. *Лучевая диагностика и терапия*. 2015; 6 (3): 35–43.
13. Bede P., Hardiman O. Lessons of ALS imaging: Pitfalls and future directions - A critical review. *Neuroimage Clin*. 2014; 4: 436–43. PMID: 24624329. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.02.011.
14. Foerster B.R., Welsh R.C., Feldman E.L. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9 (9): 513–24. PMID: 23917850. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.153.
15. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet*. 2013; 83 (5): 408–16. PMID: 23379621. DOI: 10.1111/cge.12117.
16. Leblond C.S., Kaneb H.M., Dion P.A., Rouleau G.A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2014; 262: 91–101. PMID: 24780888. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.04.013.
17. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 661–70. PMID: 25311585. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184.
18. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. Amyotrophic Lateral Sclerosis Regional Variants (Brachial Amyotrophic Diplegia, Leg Amyotrophic Diplegia, and Isolated Bulbar Amyotrophic Lateral Sclerosis). *Neurol Clin*. 2015; 33(4): 775–85. PMID: 26515621. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.003.
19. Beghi E., Chiò A., Couratier P. et al.; Eurals Consortium. The epidemiology

References

1. Zavalishin I.A. (ed.). [Amyotrophic lateral sclerosis]. Moscow: Evraziya+, 2007. 448 p. (In Russ.).
2. Zakharova M.N., Illarioshkin S.N., Abramycheva N.Yu. et al. [Amyotrophic lateral sclerosis]. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Geht A.B. (eds.) [Neurology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 420–439. (In Russ.).
3. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (6): 667–73. DOI:10.1136/jnnp-2014-308946. PMID: 25644224.
4. Phukan J., Elamin M., Bede P. et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 102–08. PMID: 21836033. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300188.
5. Blasco H., Vourc'h P., Pradat P.F. et al. Further development of biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (8): 853–68. PMID: 27275785. DOI: 10.1080/14737159.2016.1199277.
6. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112 (2): 103–5. PMID: 27275785. DOI:10.1080/14737159.2016.1199277.
7. Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. et al. [The concept of biomarkers in clinical neurology: the possibility of early diagnosis and prognosis of individual risk]. In: Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (eds.) [Neurology of XXI century: Diagnostic, therapeutic and research technologies. Guide for doctors] Moscow, «АТМО», 2015; 3: 363–424. (In Russ.).
8. Turner M.R., Verstraete E. What does imaging reveal about the pathology of amyotrophic lateral sclerosis? *Curr Neurol Neurosurg Rep*. 2015; 15 (7): 45. PMID: 26008817. DOI 10.1007/s11910-015-0569-6.
9. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes // *Lancet Neurol*. 2014; 13 (12): 1228–40. PMID: 25453462. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70167-X.
10. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis // *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 467560. PMID: 24949452. DOI: 10.1155/2014/467560.
11. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V. et al. [State-of-the-art neuroimaging techniques]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015; 9 (4): 13–20. (In Russ.).
12. Kremneva E.I., Vorobyeva A.A., Adarcheva L.S. [Forewarned is forearmed: MRI practical aspects in Hirayama disease]. *Lučevaya diagnostika i terapiya* 2015; 6 (3): 35–43. (In Russ.).
13. Bede P., Hardiman O. Lessons of ALS imaging: Pitfalls and future directions - A critical review. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 436–43. PMID: 24624329. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.02.011.
14. Foerster B.R., Welsh R.C., Feldman E.L. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9 (9): 513–24. PMID: 23917850. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.153.
15. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Genet* 2013; 83 (5): 408–16. PMID: 23379621. DOI: 10.1111/cge.12117.
16. Leblond C.S., Kaneb H.M., Dion P.A., Rouleau G.A. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2014; 262: 91–101. PMID: 24780888. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.04.013.
17. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 661–70. PMID: 25311585. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184.
18. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. Amyotrophic Lateral Sclerosis Regional Variants (Brachial Amyotrophic Diplegia, Leg Amyotrophic Diplegia, and Isolated Bulbar Amyotrophic Lateral Sclerosis). *Neurol Clin* 2015; 33(4): 775–85. PMID: 26515621. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.003.
19. Beghi E., Chiò A., Couratier P. et al.; Eurals Consortium. The epidemiology

- and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2011; 12: 1–10. PMID: 20698807. DOI: 10.3109/17482968.2010.502940.
20. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. 2000. *Arch Neurol*. 57(8); 1171–1176. PMID: 10927797.
21. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (6): 659–62. PMID: 22496581. DOI:m10.1136/jnnp-2012-302315.
22. Бакулин И.С., Червяков А.В., Захарова М.Н. и др. Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение. *Нервно-мышечные болезни*. 2015. 2: 32–37.
23. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (7): 2643–60. PMID: 27291884. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.
24. Verstraete E., Foerster B.R. Neuroimaging as a New Diagnostic Modality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (2): 403–16. PMID: 25791072. DOI: 10.1007/s13311-015-0347-9.
25. Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В. и др. Магнитно-резонансная томография головного мозга у пациентов с классическим боковым амиотрофическим склерозом и его атипичными вариантами. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (4): 29–35.
26. Huynh W., Lam A., Vucic S. et al. Corticospinal tract dysfunction and development of amyotrophic lateral sclerosis following electrical injury. *Muscle Nerve* 2010; 42: 288–92. PMID: 20589889. DOI: 10.1002/mus.21681.
27. Rocha A.J., Maia Júnior A.C. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70: 532–9. PMID: 22836461.
28. Hecht M.J., Fellner F., Fellner C. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci*. 2002; 199 (1–2): 59–65. PMID: 12084444.
29. Jin J., Hu F., Zhang Q. et al. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016; 367: 177–83. PMID: 27423585. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.005.
30. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008; 2 (1): 32–41.
31. Foerster B.R., Dwamena B.A., Petrou M. et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013; 20 (9): 1099–106. PMID: 23931423. DOI: 10.1016/j.acra.2013.03.017.
32. Ben Bashat D., Artzi M., Tarrasch R. et al. A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011; 12 (6): 398–405. DOI: 10.3109/17482968.2011.582646.
33. Schuster C., Elamin M., Hardiman O., Bede P. The segmental diffusivity profile of amyotrophic lateral sclerosis associated white matter degeneration. *Eur J Neurol*. 2016; 23(8): 1361–71. DOI: 10.1111/ene.13038.
34. Filippini N., Douaud G., Mackay C.E. et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(18): 1645–52. PMID: 21041787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1.
35. Kaufmann P., Pullman S.L., Shungu D.C. et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology*. 2004; 62: 1753–57. PMID: 15159473.
36. Kalra S., Hanstock C.C., Martin W.R. et al. Detection of cerebral degeneration in amyotrophic lateral sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol*. 2006; 63: 1144–48. PMID: 16908742. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1144.
37. Zhu H., Edden R.A., Ouwerkerk R. et al. High resolution spectroscopic imaging of GABA at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 2011; 65 (3): 603–609. PMID: 21337399. DOI: 10.1002/mrm.22671.
38. Foerster B.R., Callaghan B.C., Petrou M. et al. Decreased motor cortex gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012; 78 (20): 1596–1600. PMID: 22517106. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b57.
39. Verstraete E., Veldink J.H., Hendrikse J. et al. Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 383–388. PMID: 21965521. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300909.
40. Walhout R., Westeneng H.J., Verstraete E. et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 288–294. PMID: 25121571. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306839.
41. Agosta F., Valsasina P., Riva N. et al. The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (8): 42816. PMID: 22880116. DOI: 10.1371/journal.pone.0042816.
42. Chen Z., Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 549–554. PMID: 20929296. DOI: 10.3109/17482968.2010.516265.
43. Dalakas M.C., Hatazawa J., Brooks R.A., Di Chiro G. Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 580–86.
- and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2011; 12: 1–10. PMID: 20698807. DOI: 10.3109/17482968.2010.502940.
20. Traynor B.J., Codd M.B., Corr B. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000. 57(8); 1171–1176. PMID: 10927797.
21. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (6): 659–62. PMID: 22496581. DOI:m10.1136/jnnp-2012-302315.
22. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Zakharova M.N. [Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report]. *Nervno-myshechnye bolezni* 2015; 2: 32–37. (In Russ.).
23. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (7): 2643–60. PMID: 27291884. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.
24. Verstraete E., Foerster B.R. Neuroimaging as a New Diagnostic Modality in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015; 12 (2): 403–16. PMID: 25791072. DOI: 10.1007/s13311-015-0347-9.
25. Stuchevskaya T.R., Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V. et al. [Brain magnetic resonance imaging in patients with classical amyotrophic lateral sclerosis and its atypical variants]. *Nevrol zhurn* 2015; 20 (4): 29–35. (In Russ.).
26. Huynh W., Lam A., Vucic S. et al. Corticospinal tract dysfunction and development of amyotrophic lateral sclerosis following electrical injury. *Muscle Nerve* 2010; 42: 288–92. PMID: 20589889. DOI: 10.1002/mus.21681.
27. Rocha A.J., Maia Júnior A.C. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; 70: 532–9. PMID: 22836461.
28. Hecht M.J., Fellner F., Fellner C. Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images. *J Neurol Sci*. 2002; 199 (1–2): 59–65. PMID: 12084444.
29. Jin J., Hu F., Zhang Q. et al. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurol Sci*. 2016; 367: 177–83. PMID: 27423585. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.005.
30. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E. et al. [Diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008; 2 (1): 32–41. (In Russ.).
31. Foerster B.R., Dwamena B.A., Petrou M. et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013; 20 (9): 1099–106. PMID: 23931423. DOI: 10.1016/j.acra.2013.03.017.
32. Ben Bashat D., Artzi M., Tarrasch R. et al. A potential tool for the diagnosis of ALS based on diffusion tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011; 12 (6): 398–405. DOI: 10.3109/17482968.2011.582646.
33. Schuster C., Elamin M., Hardiman O., Bede P. The segmental diffusivity profile of amyotrophic lateral sclerosis associated white matter degeneration. *Eur J Neurol* 2016; 23(8): 1361–71. DOI: 10.1111/ene.13038.
34. Filippini N., Douaud G., Mackay C.E. et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(18): 1645–52. PMID: 21041787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1.
35. Kaufmann P., Pullman S.L., Shungu D.C. et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurology* 2004; 62: 1753–57. PMID: 15159473.
36. Kalra S., Hanstock C.C., Martin W.R. et al. Detection of cerebral degeneration in amyotrophic lateral sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1144–48. PMID: 16908742. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1144.
37. Zhu H., Edden R.A., Ouwerkerk R. et al. High resolution spectroscopic imaging of GABA at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 2011; 65 (3): 603–609. PMID: 21337399. DOI: 10.1002/mrm.22671.
38. Foerster B.R., Callaghan B.C., Petrou M. et al. Decreased motor cortex gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012; 78 (20): 1596–1600. PMID: 22517106. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b57.
39. Verstraete E., Veldink J.H., Hendrikse J. et al. Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 383–388. PMID: 21965521. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300909.
40. Walhout R., Westeneng H.J., Verstraete E. et al. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 288–294. PMID: 25121571. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306839.
41. Agosta F., Valsasina P., Riva N. et al. The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (8): 42816. PMID: 22880116. DOI: 10.1371/journal.pone.0042816.
42. Chen Z., Ma L. Grey matter volume changes over the whole brain in amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-wise meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 549–554. PMID: 20929296. DOI: 10.3109/17482968.2010.516265.
43. Dalakas M.C., Hatazawa J., Brooks R.A., Di Chiro G. Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 580–86.

- PMID: 3501273. DOI:10.1002/ana.410220504.
44. Hoffman J.M., Mazziotta J.C., Hawk T.C., Sumida R. Cerebral glucose utilization in motor neuron disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 849–54. PMID: 1524517.
45. Pagani M., Chiò A., Valentini M.C. et al. FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis—functional pattern and diagnostic accuracy. *Neurology* 2014; 83: 1067–74. PMID: 26940764. DOI: 10.2967/jnumed.115.166272.
46. Van Laere K., Vanhee A., Verschuereen J. et al. Value of ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 553–61. PMID: 24615479. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.62.
47. Foerster B.R., Carlos R.C., Dwamena B.A. et al. Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 107–14. PMID: 25356389. DOI: 10.1002/acn3.30.
48. Cervo A., Coccozza S., Sacca F. et al. The combined use of conventional MRI and MR spectroscopic imaging increases the diagnostic accuracy in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 151–7. PMID: 25466774. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.019.
49. Pohl C., Block W., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 21–27. PMID: 11574102.
50. Furtula J., Johnsen B., Frandsen J. et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol.* 2013; 260 (6): 1535–44. PMID: 23299622. DOI: 10.1007/s00415-012-6824-8.
51. Bae J.S., Ferguson M., Tan R. et al. Dissociation of Structural and Functional Integrity of the Motor System in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (2): 209–17. PMID: 26932257. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.209.
52. Qureshi M., Schoenfeld D.A., Paliwal Y. et al. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2009; 10: 324–31. PMID: 19922119. DOI: 10.3109/17482960903009054.
53. Rutkove S.B. Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2015; 12 (2): 384–93. PMID: 25582382. DOI: 10.1007/s13311-014-0331-9.
54. Mitsumoto H., Brooks B.R., Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol.* 2014; 13 (11): 1127–1138. PMID: 25316019. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70129-2.
55. Keil C., Prell T., Peschel T. et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 141. PMID: 23134591. DOI: 10.1186/1471-2202-13-141.
56. Menke R.A., Abraham I., Thiel C.S. et al. Fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1493–99. PMID: 22910997. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1122.
57. van der Graaff M.M., Sage C.A., Caan M.W. et al. Upper and extramotoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2011; 134: 1211–28. PMID: 21362631. DOI: 10.1093/brain/awr016.
58. Sage C.A., Peeters R.R., Gorner A. et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 34: 486–99. PMID: 17097892. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.09.025.
59. Kwan J.Y., Meoded A., Danielian L.E. et al. Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2013; 2: 151–60. PMID: 24179768. DOI: 10.1016/j.nicl.2012.12.003.
60. Agosta F., Rocca M.A., Valsasina P. et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80 (1): 53–55. PMID: 18931009. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154252.
61. Blain C.R., Williams V.C., Johnston C. et al. A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; 8 (6): 348–55. PMID: 17924235. DOI: 10.1080/17482960701548139.
62. Mitsumoto H., Ulug A.M., Pullman S.L. et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology.* 2007; 68 (17): 1402–10. PMID: 17452585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260065.57832.87.
63. Senda J., Kato S., Kaga T. et al. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (1): 59–69. PMID: 21271792. DOI: 10.3109/17482968.2010.517850.
64. Zhang Y., Schuff N., Woolley S.C. et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (6): 421–29. PMID: 21745124. DOI: 10.3109/17482968.2011.593036.
65. Agosta F., Gorno-Tempini M.L., Pagani E. et al. Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: a tensor based morphometry study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (3): 168–74. PMID: 19058055. DOI: 10.1080/17482960802603841.
66. Cardenas-Blanco A., Machts J., Acosta-Cabronero J. et al. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 408–14. PMID: 27104135. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.011.
67. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: sub-
- PMID: 3501273. DOI:10.1002/ana.410220504.
44. Hoffman J.M., Mazziotta J.C., Hawk T.C., Sumida R. Cerebral glucose utilization in motor neuron disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 849–54. PMID: 1524517.
45. Pagani M., Chiò A., Valentini M.C. et al. FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis—functional pattern and diagnostic accuracy. *Neurology* 2014; 83: 1067–74. PMID: 26940764. DOI: 10.2967/jnumed.115.166272.
46. Van Laere K., Vanhee A., Verschuereen J. et al. Value of ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 553–61. PMID: 24615479. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.62.
47. Foerster B.R., Carlos R.C., Dwamena B.A. et al. Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 107–14. PMID: 25356389. DOI: 10.1002/acn3.30.
48. Cervo A., Coccozza S., Sacca F. et al. The combined use of conventional MRI and MR spectroscopic imaging increases the diagnostic accuracy in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 151–7. PMID: 25466774. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.019.
49. Pohl C., Block W., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci.* 2001; 190: 21–27. PMID: 11574102.
50. Furtula J., Johnsen B., Frandsen J. et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol.* 2013; 260 (6): 1535–44. PMID: 23299622. DOI: 10.1007/s00415-012-6824-8.
51. Bae J.S., Ferguson M., Tan R. et al. Dissociation of Structural and Functional Integrity of the Motor System in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (2): 209–17. PMID: 26932257. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.209.
52. Qureshi M., Schoenfeld D.A., Paliwal Y. et al. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2009; 10: 324–31. PMID: 19922119. DOI: 10.3109/17482960903009054.
53. Rutkove S.B. Clinical Measures of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2015; 12 (2): 384–93. PMID: 25582382. DOI: 10.1007/s13311-014-0331-9.
54. Mitsumoto H., Brooks B.R., Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol.* 2014; 13 (11): 1127–1138. PMID: 25316019. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70129-2.
55. Keil C., Prell T., Peschel T. et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 141. PMID: 23134591. DOI: 10.1186/1471-2202-13-141.
56. Menke R.A., Abraham I., Thiel C.S. et al. Fractional anisotropy in the posterior limb of the internal capsule and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1493–99. PMID: 22910997. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1122.
57. van der Graaff M.M., Sage C.A., Caan M.W. et al. Upper and extramotoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2011; 134: 1211–28. PMID: 21362631. DOI: 10.1093/brain/awr016.
58. Sage C.A., Peeters R.R., Gorner A. et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 34: 486–99. PMID: 17097892. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.09.025.
59. Kwan J.Y., Meoded A., Danielian L.E. et al. Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2013; 2: 151–60. PMID: 24179768. DOI: 10.1016/j.nicl.2012.12.003.
60. Agosta F., Rocca M.A., Valsasina P. et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80 (1): 53–55. PMID: 18931009. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154252.
61. Blain C.R., Williams V.C., Johnston C. et al. A longitudinal study of diffusion tensor MRI in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; 8 (6): 348–55. PMID: 17924235. DOI: 10.1080/17482960701548139.
62. Mitsumoto H., Ulug A.M., Pullman S.L. et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology.* 2007; 68 (17): 1402–10. PMID: 17452585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260065.57832.87.
63. Senda J., Kato S., Kaga T. et al. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (1): 59–69. PMID: 21271792. DOI: 10.3109/17482968.2010.517850.
64. Zhang Y., Schuff N., Woolley S.C. et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (6): 421–29. PMID: 21745124. DOI: 10.3109/17482968.2011.593036.
65. Agosta F., Gorno-Tempini M.L., Pagani E. et al. Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: a tensor based morphometry study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (3): 168–74. PMID: 19058055. DOI: 10.1080/17482960802603841.
66. Cardenas-Blanco A., Machts J., Acosta-Cabronero J. et al. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 408–14. PMID: 27104135. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.011.
67. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease: sub-

- group analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 931–36. PMID: 9678310.
68. Pohl C., Block W., Karitzky J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58 (5): 729–35. PMID: 11346367.
69. Block W., Traber F., Flacke S. et al. In-vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids.* 2002; 23 (1–3): 317–23. PMID: 12373553. DOI: 10.1007/s00726-001-0144-0.
70. Suhy J., Miller R.G., Rule R. et al. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology.* 2002; 58 (5): 773–79. PMID: 11889242.
71. Rule R.R., Suhy J., Schuff N. et al. Reduced NAA in motor and non-motor brain regions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 (3): 141–49. PMID: 15512902. DOI: 10.1080/14660820410017109.
72. Unrath A., Ludolph A.C., Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol.* 2007; 254 (8): 1099–106. PMID: 17431700. DOI: 10.1007/s00415-006-0495-2.
73. Kalra S., Tai P., Genge A., Arnold D.L. Rapid improvement in cortical neuronal integrity in amyotrophic lateral sclerosis detected by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Neurol.* 2006; 253 (8): 1060–63. PMID: 16609809. DOI: 10.1007/s00415-006-0162-7.
74. Lee S., Kim H.J. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? // *Exp Neurobiol.* 2015; 24 (1): 1–7. PMID: 25792864. DOI: 10.5607/en.2015.24.1.1.
75. Grad L.I., Fernando S.M., Cashman N.R. From molecule to molecule and cell to cell: prion-like mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis // *Neurobiol Dis.* 2015; 77: 257–65. PMID: 25701498. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.02.009.
76. Schmidt R., Verstraete E., de Reus M.A. et al. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis // *Hum Brain Mapp.* 2014; 35 (9): 4386–95. PMID: 24604691. DOI: 10.1002/hbm.22481.
77. Лысоговская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н., Захарова М.Н. Роль метаболизма РНК в патогенезе бокового амиотрофического склероза. *Нейрохимия.* 2012(3); 247–252.
78. Brettschneider J., Del Tredici K., Toledo J.B. et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 74(1): 20–38. PMID: 23686809. DOI: 10.1002/ana.23937.
79. Kassubek J., Muller H.P., Del Tredici K. et al. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain.* 2014; 137 (Pt 6): 1733–1740. PMID: 24736303. DOI: 10.1093/brain/awu090.
80. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 287–97. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
81. Chiò A., Logroscino G., Hardiman O. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (5–6): 310–23. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
82. Kalra S., Vitale A., Cashman N.R. et al. Cerebral degeneration predicts survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (11): 1253–5. PMID: 16835288. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090696.
83. Pyra T., Hui B., Hanstock C. et al. Combined structural and neurochemical evaluation of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11 (1–2): 157–65. PMID: 19242831. DOI: 10.3109/17482960902756473.
84. Agosta F., Pagani E., Petrolini M. et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010; 32: 1490–96. PMID: 21044177. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x.
85. Konrad C., Henningsen H., Bremer J. et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002; 143 (1): 51–6. PMID: 11907690. DOI: 10.1007/s00221-001-0981-9.
86. Lulé D., Diekmann V., Kassubek J. et al. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (6): 518–26. PMID: 17476000. DOI: 10.1177/1545968307300698.
87. Stanton B.R., Williams V.C., Leigh P.N. et al. Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *J Neurol.* 2007; 254 (9): 1260–7. PMID: 17385077. DOI: 10.1007/s00415-006-0513-4.
88. Poujois A., Schneider F.C., Faillenot I. et al. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34 (10): 2391–401. DOI: 10.1002/hbm.22070. PMID: 22461315. DOI: 10.1002/hbm.22070.
89. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(1): 125–31. PMID: 25049055. DOI: 10.1002/mus.24345.
90. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In book: *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (edited by Humberto Foyaca-Sibat). InTech, 2016; 47–72.
- group analysis and follow-up measurements. *Arch Neurol.* 1998; 55 (7): 931–36. PMID: 9678310.
68. Pohl C., Block W., Karitzky J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58 (5): 729–35. PMID: 11346367.
69. Block W., Traber F., Flacke S. et al. In-vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids.* 2002; 23 (1–3): 317–23. PMID: 12373553. DOI: 10.1007/s00726-001-0144-0.
70. Suhy J., Miller R.G., Rule R. et al. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI. *Neurology.* 2002; 58 (5): 773–79. PMID: 11889242.
71. Rule R.R., Suhy J., Schuff N. et al. Reduced NAA in motor and non-motor brain regions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional and longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004; 5 (3): 141–49. PMID: 15512902. DOI: 10.1080/14660820410017109.
72. Unrath A., Ludolph A.C., Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol.* 2007; 254 (8): 1099–106. PMID: 17431700. DOI: 10.1007/s00415-006-0495-2.
73. Kalra S., Tai P., Genge A., Arnold D.L. Rapid improvement in cortical neuronal integrity in amyotrophic lateral sclerosis detected by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Neurol.* 2006; 253 (8): 1060–63. PMID: 16609809. DOI: 10.1007/s00415-006-0162-7.
74. Lee S., Kim H.J. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? // *Exp Neurobiol.* 2015; 24 (1): 1–7. PMID: 25792864. DOI: 10.5607/en.2015.24.1.1.
75. Grad L.I., Fernando S.M., Cashman N.R. From molecule to molecule and cell to cell: prion-like mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2015; 77: 257–65. PMID: 25701498. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.02.009.
76. Schmidt R., Verstraete E., de Reus M.A. et al. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis // *Hum Brain Mapp.* 2014; 35 (9): 4386–95. PMID: 24604691. DOI: 10.1002/hbm.22481.
77. Лысоговская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н., Захарова М.Н. [The role of RNA metabolism in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis]. *Neurochemical journal* 2012; 3: 247–252. (In Russ.).
78. Brettschneider J., Del Tredici K., Toledo J.B. et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 74(1): 20–38. PMID: 23686809. DOI: 10.1002/ana.23937.
79. Kassubek J., Muller H.P., Del Tredici K. et al. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain.* 2014; 137 (Pt 6): 1733–1740. PMID: 24736303. DOI: 10.1093/brain/awu090.
80. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 287–97. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
81. Chiò A., Logroscino G., Hardiman O. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10 (5–6): 310–23. PMID: 24382602. DOI: 10.1002/ana.24096.
82. Kalra S., Vitale A., Cashman N.R. et al. Cerebral degeneration predicts survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (11): 1253–5. PMID: 16835288. DOI: 10.1136/jnnp.2006.090696.
83. Pyra T., Hui B., Hanstock C. et al. Combined structural and neurochemical evaluation of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010; 11 (1–2): 157–65. PMID: 19242831. DOI: 10.3109/17482960902756473.
84. Agosta F., Pagani E., Petrolini M. et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010; 32: 1490–96. PMID: 21044177. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x.
85. Konrad C., Henningsen H., Bremer J. et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res.* 2002; 143 (1): 51–6. PMID: 11907690. DOI: 10.1007/s00221-001-0981-9.
86. Lulé D., Diekmann V., Kassubek J. et al. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (6): 518–26. PMID: 17476000. DOI: 10.1177/1545968307300698.
87. Stanton B.R., Williams V.C., Leigh P.N. et al. Altered cortical activation during a motor task in ALS. Evidence for involvement of central pathways. *J Neurol.* 2007; 254 (9): 1260–7. PMID: 17385077. DOI: 10.1007/s00415-006-0513-4.
88. Poujois A., Schneider F.C., Faillenot I. et al. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34 (10): 2391–401. DOI: 10.1002/hbm.22070. PMID: 22461315. DOI: 10.1002/hbm.22070.
89. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(1): 125–31. PMID: 25049055. DOI: 10.1002/mus.24345.
90. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In book: *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis* (edited by Humberto Foyaca-Sibat). InTech, 2016; 47–72.

91. Turner M.R., Hammers A., Al-Chalabi A. et al. Distinct cerebral lesions in sporadic and "D90A" SOD1 ALS: studies with [¹¹C]flumazenil PET. *Brain*. 2005;128 (pt 6): 1323–1329. PMID: 15843422. DOI: 10.1093/brain/awh509.
92. Bede P., Bokde A.L., Byrne S. et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the C9orf72 genotype. *Neurology* 2013; 81: 361–69. PMID: 23771489. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee.
93. Ng M.C., Ho J.T., Ho S.L. et al. Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27: 8–13. PMID: 18022844. DOI: 10.1002/jmri.21217.
94. Carew J.D., Nair G., Andersen P.M. et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS. *Neurology*. 2011; 77 (14): 1370–5. PMID: 21940617. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318231526a.
95. Walhout R., Schmidt R., Westeneng H.J. et al. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers // *Neurology*. 2015; 85 (20): 1780–8. PMID: 26497991. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002135.
91. Turner M.R., Hammers A., Al-Chalabi A. et al. Distinct cerebral lesions in sporadic and "D90A" SOD1 ALS: studies with [¹¹C]flumazenil PET. *Brain*. 2005; 128 (pt 6): 1323–1329. PMID: 15843422. DOI: 10.1093/brain/awh509.
92. Bede P., Bokde A.L., Byrne S. et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the C9orf72 genotype. *Neurology* 2013; 81: 361–69. PMID: 23771489. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee.
93. Ng M.C., Ho J.T., Ho S.L. et al. Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27: 8–13. PMID: 18022844. DOI: 10.1002/jmri.21217.
94. Carew J.D., Nair G., Andersen P.M. et al. Presymptomatic spinal cord neurometabolic findings in SOD1-positive people at risk for familial ALS. *Neurology*. 2011; 77 (14): 1370–5. PMID: 21940617. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318231526a.
95. Walhout R., Schmidt R., Westeneng H.J. et al. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers. *Neurology*. 2015; 85 (20): 1780–8. PMID: 26497991. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002135.

Информация об авторах: Бакулин Илья Сергеевич – асп., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Кремнева Е.И. – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалов Р.Н. – к.м.н., ст.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Захарова М.Н. – д.м.н., зав. 6-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Ilya S. Bakulin, PhD student, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. 125367, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Elena I. Kremneva, PhD, Researcher, Department of Radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rodion N. Kononov, PhD, Senior Fellow, Department of Radiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Mariya N. Zakharova, D. Sci (Med.), Prof., Head of the 6th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза (по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза – ECTRIMS)

М.В. Вотинцева, А.М. Петров, И.Д. Столяров

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

Создание новых высокоэффективных препаратов с приемлемым профилем безопасности, направленных на терапию рассеянного склероза (РС), – одна из наиболее важных проблем современной неврологии. Активно продолжающиеся исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения позволили в последние годы регуляторным органам многих стран одобрить применение препаратов, созданных на основе моноклональных антител. Препаратам натализумаб, алемтузумаб, даклизумаб, окрелизумаб, ритуксимаб, опицинумаб, офатумумаб было уделено значительное внимание на 32-м Конгрессе Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза. В настоящей публикации представлен обзор основных результатов работы конгресса. Отмечается, что наиболее важной целью применения современных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), является замедление развития инвалидизации при РС с перспективой полной остановки прогрессирования процесса. Тщательного анализа требуют долговременные эффекты ПИТРС и алгоритмы переключения как с первой линии терапии РС на вторую, так и последующего переключения на другие схемы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, моноклональные антитела, клинические исследования.

Для цитирования: Вотинцева М.В., Петров А.М., Столяров И.Д. Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза (по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза – ECTRIMS). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 88–93.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12

Monoclonal antibodies: present and future in the treatment of multiple sclerosis

(Based on the Proceedings of the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis – ECTRIMS)

Marina V. Votintseva, Andrey M. Petrov, Igor' D. Stolyarov

N.P. Bekhtereva Human Brain Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The development of new highly effective medications with acceptable safety profile targeted at the treatment of multiple sclerosis (MS) is one of the most important problems of modern neurology. In recent years, MS pathogenesis studies and clinical trials of new treatments enabled regulatory authorities of many countries to approve the use of monoclonal antibody pharmaceuticals. At the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), special consideration was given to natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, rituximab, opicinumab, and ofatumumab. This publication provides an overview of the main results of the Congress. It was noted that decrease of disability rate in MS patients with a view to completely stopping disease progression is the most important objective of the use of the modern medications modifying MS course (MMMSC). Careful analysis is required to assess the long-term effects of the MMMSC and switching algorithms from the first line of MS therapy to the second one, as well as subsequent switching to the other regimens.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, clinical studies.

For citation: Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Monoclonal Antibodies: Present and Future in the Treatment of Multiple Sclerosis (Based on the Proceedings of the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis –ECTRIMS)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 88–93. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12

С 14 по 17 сентября 2016 г. в Лондоне (Великобритания) прошел 32-й конгресс Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза (ECTRIMS). Представленные на конгрессе сообщения охватили широкий спектр проблем эпидемиологии, патоморфологии, генетики, иммунологии, нейровизуализации, новых методов диагностики и лечения рассеянного склероза (РС).

Активно продолжающиеся исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения (особенно препаратов, изменяющих течение РС, – ПИТРС) позволили в последние годы регуляторным органам многих стран, в т.ч. РФ, одобрить применение лекарственных средств на основе моноклональных антител. Этим препаратам было уделено значительное внимание в выступлениях участников конгресса [1, 2].

Натализумаб – препарат из группы моноклональных антител, доказавший эффективность при РС в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) при сравнении с препаратами первой линии. Препарат активно используется в широкой клинической практике в США, Европейском Союзе (ЕС), России.

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом к молекуле α 4-интегрина. Препарат резко снижает активность адгезии клеток, блокируя соответствующую молекулу адгезии на иммуноците и снижая способность клеток проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что приводит к подавлению трансмиграции иммунных клеток через ГЭБ в ткань мозга, снижению активности воспаления в мозге, модуляции активности иммунных клеток. [3]

Исследования III фазы продемонстрировали высокую эффективность лечения натализумабом пациентов с РРС (исследование SENTINEL). Частота обострений после одного года лечения снижалась на 68% по сравнению с плацебо, а риск прогрессирования заболевания снижался на 42% в течение двух лет. Количество новых очагов, визуализируемых на T2-взвешенных изображениях МРТ, снижалось на 83%, а новых очагов, накапливающих гадолиний, – на 92% за 2 года лечения [4, 5].

Одним из серьезных побочных эффектов лечения натализумабом является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). К основным факторам риска развития ПМЛ относятся: применение иммуносупрессивной терапии в анамнезе, наличие JCV-антител, длительность терапии натализумабом более двух лет (> 24 инфузий препарата). Для оптимизации программы управления рисками значительное внимание на конгрессе уделялось изучению этого осложнения терапии.

L. Prosperini с соавт. (Италия) в своем исследовании решили оценить потенциальные предикторы раннего начала ПМЛ (так называемая *ПМЛ, диагностированная раньше 24 инфузий натализумаба*). Исследователи объединили ли-

тературные данные о пациентах, у которых развилась ПМЛ, вызванная введением натализумаба, с данными центра РС Монтикьяри – опорной площадки в Италии для изучения ПМЛ, связанной с натализумабом. Различия в демографических и клинических особенностях затем были исследованы в соответствии со сроками постановки диагноза ПМЛ (до или после 24-й инфузии).

Авторы исследования обнаружили обратную корреляцию между возрастом в момент начала лечения натализумабом и количеством инфузий на момент постановки диагноза ПМЛ и предположили, что «иммунологическое старение» может влиять на риск развития ПМЛ не только при приеме пероральных препаратов, но и у больных, получающих натализумаб. Поэтому, по мнению исследователей, современные рекомендации для минимизации риска развития ПМЛ у JCV-положительных пациентов должны быть пересмотрены для включения в них более частого МРТ-контроля уже после 12-й инфузии для старших возрастов при лечении натализумабом.

В докладе L. Ramió-Torrentà с соавт. (Испания) были описаны два клинических случая ПМЛ, диагностированных и пролеченных в их клинике. Лечение пациентов цидофовиром и маравироком дало хороший результат, но авторы подчеркнули, что данных для разработки наилучшего лечебного комплекса для пациентов с ПМЛ пока недостаточно.

W. Lusher с соавт. (Великобритания) в своем исследовании определяли, когда появляется сероконверсия к вирусу JCV (до или после начала терапии натализумабом) и влияет ли наличие в сыворотке крови высоких титров анти-JCV антител у больных РС на решение начать или продолжить терапию натализумабом. Был проведен анализ результатов тестов на JCV-антитела и последующей терапии пациентов с РС, проходивших лечение в Манчестерском центре нейронаук (Великобритания). Исследование показало, что большинство пациентов продолжили терапию натализумабом, несмотря на сероконверсию или высокий титр антител к JCV; был сделан вывод, что польза от лечения натализумабом перевешивает потенциальный риск развития ПМЛ – это соответствует подходам к данной проблеме в ряде стран ЕС.

Правильный план ведения пациентов, находящихся на терапии натализумабом, позволяет минимизировать риски, связанные с развитием нежелательных явлений, и включает не только неврологический осмотр перед каждой инфузией, но и проведение клинического и биохимического исследований крови не реже 1 раза в 3 месяца, ежегодный анализ на антитела к ВИЧ, маркеры гепатита, исследование на антитела к натализумабу (через полгода после начала терапии при ее неэффективности или при увеличении развития реакций гиперчувствительности), выполнение МРТ головного мозга (в т.ч. ежеквартальное обследование пациентов после 2 лет терапии), исследование сыворотки крови на антитела к JCV (у серонегативных пациентов каждые полгода), проведение иммунологического обследования ликвора при подозрении на ПМЛ [6].

Алемтузумаб – представляет собой генно-инженерные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1 каппа, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, экспрессирующимся на поверхности зрелых лимфоцитов и моноцитов. Препарат зарегистрирован в США, ЕС, России. Основным механизмом действия является деплеция лимфоцитов в периферической крови. В дальнейшем происходит образование новой популяции лимфоцитов из клеток-предшественников в костном мозге. Реконституция иммунной системы приводит к снижению аутоагрессии при РС.

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов, макрофагов. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антитело-зависимым клеточным цитотоксическим эффектом. Данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (менее 5%) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах [3].

В двух основных рандомизированных клинических исследованиях III фазы – CARE-MS I и CARE-MS II – алемтузумаб сравнивался с высокодозным интерфероном (ИФН) бета-1а 44 мкг для подкожного введения. В исследовании CARE-MS I принимали участие больные, которые ранее не получали лечения; в исследовании CARE-MS II участвовали пациенты, у которых заболевание рецидивировало после предыдущей терапии.

Алемтузумаб показал более выраженный эффект по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а 44 мкг – снижение среднегодовой частоты обострений на 54,9% и 49,4% в двух исследованиях. Замедление подтвержденного прогрессирования инвалидизации отмечено у пациентов с неоптимальным ответом на ПИТРС первой линии (снижение на 42% по сравнению с интерфероном бета-1а 44 мкг), но не достигло достоверного отличия от пациентов с менее активным РС, не получавших ПИТРС ранее. В обоих исследованиях достоверно снижалось количество активных и новых очагов на МРТ. Клинический эффект после двух курсов алемтузумаба наблюдался очень долго: обследование пациентов через 5 лет показало, что вероятность развития обострений у пациентов, получавших алемтузумаб, ниже на 69%, чем у получавших интерферон бета-1а.

Среди нежелательных побочных эффектов в первую очередь отмечается повышение риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (18–25% от всех пролеченных пациентов), несколько случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (1–3%), а также инфузионные реакции, инфекционные осложнения и нефропатии [3].

Специалисты из Испании (B. Rodríguez-Acevedo и соавт.) представили анализ ретроспективной обработки данных исследования SCALA по включению пациентов, в т.ч. с прогрессирующими типами течения РС, в клинические исследования с применением алемтузумаба. Подчеркнуто, что для оптимизации терапии требуется тщательный предварительный отбор пациентов, которым показано назначение данного препарата.

В 2016 г. Европейским советом экспертов по РС (с участием специалистов из России) были разработаны практические рекомендации для использования препарата в условиях

реальной клинической практики с учетом рисков, связанных с применением алемтузумаба [7]. Основным эффектом **даклизумаба** (гуманизированное моноклональное антитело к антигенам CD25) при РС связан с повышением продукции естественных киллеров (CD56 клетки), которые обладают мощным иммунорегуляторным действием и подавляют пролиферацию аутоагрессивных CD4+ лимфоцитов. Блокада подавляет в первую очередь аутоиммунные реакции, сохраняя ответ на инфекционные агенты [3]. Препарат зарегистрирован в США и ЕС.

Результаты клинических исследований у пациентов с РРС (DECIDE) показали достоверное снижение среднегодовой частоты обострений на 45% по сравнению с низкодозным бета-интерфероном-1а, повышение на 41% количества пациентов без обострений, замедление прогрессирования инвалидизации на 27%. Также достоверно в меньшей степени нарастала атрофия мозга, что свидетельствует о замедлении нейродегенеративного процесса.

L. Karros с соавт. (Швейцария) в своем сообщении представили исследование EXTEND – продолжающееся открытое расширенное исследование DECIDE для оценки долгосрочной безопасности и эффективности лечения РРС высокодозным даклизумабом (DAC HYP).

В анализ безопасности включались пациенты, получавшие DAC HYP 150 мг подкожно каждые 4 нед в срок до 5 лет, которые завершили исследование DECIDE и были включены в исследование EXTEND. Суммарно включены 1203 пациента, в т.ч.: 597 больных получали внутримышечно интерферон (ИФН) бета-1а в исследовании DECIDE и переключились на препарат DAC HYP в исследовании EXTEND (IFN/DAC); 606 больных получили DAC HYP в исследовании DECIDE и продолжили то же лечение в EXTEND (DAC/DAC).

В годовом исчислении частота рецидивов уменьшилась с 0,317 до 0,152 после переключения с ИФН бета-1а на даклизумаб, а группа пациентов, получавших DAC HYP, продемонстрировала снижение на 21% относительного риска прогрессирования нетрудоспособности.

Профиль безопасности DAC HYP в исследовании EXTEND согласуется с результатами исследования DECIDE. Длительное лечение с использованием DAC HYP снижает частоту рецидивов и прогрессирование нетрудоспособности по сравнению с ранним началом лечения интерфероном бета-1а.

Неоптимальный ответ на лечение препаратами первой линии встречается более чем у четверти пациентов с РРС, несмотря на увеличение арсенала ПИТРС. Рост активности заболевания на ранних этапах лечения ПИТРС сопровождается быстрым прогрессированием инвалидизации и увеличением частоты обострений, что наряду с побочными эффектами лечения является причиной для переключения терапии.

Окрелизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, селективно воздействующих на CD20-позитивные В-клетки, которые предположительно играют ключевую роль в поражении миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток. Согласно данным доклинических исследований, окрелизумаб связывается с поверхностными белками CD20, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических

клеток, что позволяет сохранять важные функции иммунной системы [3].

В клинических исследованиях II фазы было показано существенное снижение активности патологического процесса по данным МРТ (на 89–96%) и снижение среднегодовой частоты обострений на 70–80% (в зависимости от дозировки).

ОкРЕЛИЗУМАБ продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с интерфероном бета-1а в двух идентичных рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы (OPERA I, OPERA II) у больных с РС.

О структуре и ходе исследований CHORDS (США и Канада; NCT02637856) и MA30005 (Европа) – двух проспективных многоцентровых открытых исследованиях эффективности и безопасности окРЕЛИЗУМАБА у пациентов с РС, которые имели неоптимальный ответ на адекватный курс ПИТРС, – рассказал в своем докладе R. Vermel с соавт. (США). Эти исследования, начатые в 2016 г., предоставят информацию об эффективности и безопасности применения окРЕЛИЗУМАБА у пациентов с неоптимальным ответом на ПИТРС.

В настоящее время также исследуется эффективность применения окРЕЛИЗУМАБА при первично-прогрессирующем типе течения РС.

Ритуксимаб – моноклональное антитело к рецепторам CD20+. Трансмембранный антиген CD20 регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов, начиная с ранних стадий, а также функционирует как регулятор транспорта ионов кальция через клеточную мембрану. Ритуксимаб вызывает деплецию пре-В-клеток и зрелых В-лимфоцитов, не разрушая плазматические клетки и клетки-предшественники в костном мозге. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность и антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность. Препарат первоначально был разработан для лечения В-клеточной лимфомы и ревматоидного артрита [3].

Данные о применении ритуксимаба в Швеции прозвучали в сообщении I. Boström с соавт. В этой стране он применяется для лечения РС в случае неэффективности лечения обычными иммуномодуляторами (ПИТРС). Со временем использование расширилось до включения пациентов, не принимавших какие-либо препараты. На 1 июля 2016 г. более 2500 пациентов были пролечены ритуксимабом, что составляет 27% всех пациентов на лечении ПИТРС в Швеции и делает его наиболее часто используемым препаратом. Есть лишь несколько контролируемых исследований по использованию ритуксимаба при РС; при этом многие врачи считают препарат безопасным. В больнице Университета Упсала весной 2016 г. зафиксировано два случая серьезных осложнения (печеночная недостаточность и перитонит), что привело к систематическому поиску побочных эффектов. Все пациенты с РС были тщательно проанализированы на предмет побочных эффектов, использованы истории болезней и шведский национальный регистр пациентов РС (более 17 500 пациентов с РС).

Сорок пациентов (21 женщина, 19 мужчин) из графства Упсалы получали ритуксимаб (всего 14% из пролеченных больных в соответствии с регистром). Результаты анализа

всех данных показали, что причинно-следственная связь между неблагоприятными событиями и использованием ритуксимаба не может быть доказана.

Опицинумаб (Opicinumab, ВПВ033), человеческое моноклональное антитело, было создано методами генной инженерии, чтобы добиться эффекторной функции и блокировать LINGO-1, ЦНС-специфический негативный регулятор миелинизации и регенерации аксонов. Опицинумаб показал эффективность и хорошую переносимость в доклинических моделях I фазы исследований и в фазе IIa RENEW-исследования, продемонстрирована возможность существенной ремиелинизации у пациентов с первым эпизодом острого неврита зрительного нерва [3].

D. Cadavid с соавт. и S. Freeman с соавт. от имени участников исследования представили в своих докладах материалы о триале SYNERGY (NCT01864148) – недавно завершеном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было оценить эффективность опицинумаба по сравнению с плацебо у пациентов с рецидивирующим РС, активным по сравнению с предыдущим годом, с одновременным использованием внутримышечного ИФНбета-1а. Пациенты с активными по сравнению с предыдущим годом РС или вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) были рандомизированы на внутривенное введение 3, 10, 30 или 100 мг/кг опицинумаба или плацебо каждые 4 нед (всего 19 доз) с одновременным введением внутримышечно ИФН бета-1а 30 мкг один раз в неделю в течение 72–84 нед для лечения воспалительного компонента заболевания.

Результаты SYNERGY определяют потенциальную эффективность опицинумаба для снижения тяжести уже существующей инвалидизации и/или предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания у пациентов с рецидивирующим РС за счет усиления восстановительных процессов в ЦНС, а при использовании одновременно с ИФН бета-1а в/м – также за счет контроля воспалительного компонента. Будет получена информация о безопасности/переносимости препарата, имеющая важное значение для продолжающегося набора клинического опыта применения опицинумаба, а также данные о наиболее подходящей дозе препарата для использования в дальнейших клинических исследованиях.

M. Mellion с соавт. в своем сообщении подчеркнули ремиелинизирующую роль опицинумаба и важное значение МРТ-маркеров целостности миелина и/или восстановления аксонов для оценки эффективности лечения данным препаратом. Одной из целей исследования и являлось определение взаимосвязи МРТ-маркеров и клинической реакции на лечение. Кроме стандартной МРТ, измерялся коэффициент намагниченности (метод, позволяющий прижизненно оценивать степень сохранности/разрушения различных макромолекул, например, миелина) и проводилась диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ). Исследования проводились до начала лечения, каждые 4 нед в течение 24 нед, а затем на 48-й, 72-й и 84-й нед. Все изображения анализировались в едином центре. Изучались общая и регионарная атрофия головного мозга, а также доля очагов, накапливающих контраст, по отношению к хроническим «черным дырам». Коэффициент намагниченности измерялся во всем мозге: в неизменном белом веществе, очагах, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество. ДТВ проводилась для этих же областей.

На сегодняшний день исследование SYNERGY продолжается, представляя собой первое глобальное исследование с применением расширенного списка нейровизуализационных параметров. Его результаты могут показать, какие МРТ-признаки будут наиболее полезны для определения ответа на лечение опитумумаба.

Офатумумаб является анти-CD20 гуманизированным моноклональным антителом, которое истощает пул В-клеток, играющих роль в иммуно-опосредованной гистопатологии при РС. Связавшись с CD20 на поверхности клеток, офатумумаб индуцирует лизис В-клеток путем комплементзависимой цитотоксичности и антителозависимой Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности [3].

Препарат продемонстрировал дозозависимый эффект у больных РС во время II фазы клинического исследования. В настоящее время инициируется III фаза клинических испытаний у пациентов с РРС. Предполагается, что эффективность анти-CD20 терапии при РС напрямую связана с уровнем снижения количества циркулирующих В-клеток. Понимание взаимосвязи между дозой препарата и динамикой В-клеток является ключевым фактором для выбора режима лечения, обеспечивающим оптимальную эффективность при максимальной безопасности.

Целью исследования, о котором сообщила в своем докладе М. Savelieva с соавт. (Швейцария), была разработка модели «доза–ответная реакция пациента» для подсчета В-клеток при лечении офатумумабом в зависимости от времени и характеристик конкретного пациента и оценка прогностических свойств этой модели. 231 пациент с РРС из II фазы исследования MIRROR получали подкожно плацебо или различные дозировки препарата. Продолжительность лечения составила 24 нед, с последующим наблюдением до

48-й нед. Уровень В-клеток оценивался при скрининге и через каждые 4 нед до конца исследования. Из-за мишень-опосредованного распределения препарата фармакокинетические образцы в основном были ниже предела количественного определения, за исключением самой высокой дозы. Было показано, что модель «доза–ответ» хорошо описывает динамику В-клеток и может быть использована для определения схем дозирования офатумумаба.

По данным на январь 2017 г., в РФ регуляторными органами для лечения РС зарегистрированы два препарата на основе моноклональных антител – натализумаб и алемтузумаб; другие препараты могут использоваться в рамках клинических исследований.

Перспективным направлением создания новых ПИТРС является таргетирование с использованием моноклональных антител. Наиболее важным ожидаемым клиническим эффектом является выраженное воздействие на замедление развития инвалидизации при РС с перспективой полной остановки прогрессирования процесса. Первостепенное значение в нынешних условиях приобретает проведение клинических исследований по всем правилам качественной клинической практики с соблюдением этических норм [8] и ограничение серьезных нежелательных явлений – минимизация риска возникновения злокачественных новообразований, инфекционных (ПМЛ) и аутоиммунных осложнений. В методическом плане тщательного анализа требуют долговременные эффекты ПИТРС и алгоритмы переключения как с первой линии терапии РС на вторую, так и последующего переключения на другие схемы.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Multiple Sclerosis Journal. http://journals.sagepub.com/toc/msja/22/3_suppl
2. Proceedings of theECTRIMS Congress 2016. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims>
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник терминов. Изд. 2-е, доп. и изм. М.: Здоровье человека, 2015; 448 с.
4. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J. Neurol. 2009; 256: 405–415. PMID: 19308305 DOI: 10.1007/s00415-009-0093-1.
5. Thompson J., Noyes K., Dorsey E. et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Neurology. 2008; 71: 357–364. PMID: 18663181 DOI: 10.1212/01.wnl.0000319648.65173.7a.
6. Рекомендации по использованию новых препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. Всероссийское общество неврологов. Секция по демиелинизирующим заболеваниям. М.: Здоровье человека, 2011; 147 с.
7. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs. 2017; 31: 33–50. PMID: 27882532 DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8
8. Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В., Петров А.М., Столяров И.Д. Плацебо-контролируемые клинические исследования лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом: этические аспекты. Вестник Росздрава. 2014; 4: 48–52.

References

1. Multiple Sclerosis Journal. http://journals.sagepub.com/toc/msja/22/3_suppl
2. Proceedings of theECTRIMS Congress 2016. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims>
3. Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. Rasseyannyi skleroz. Spravochnik terminov. Izd. 2-e, dop. iizm. Moscow: Zdorov'e cheloveka, 2015; 448 p. (in Russ.)
4. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J. Neurol. 2009; 256: 405–415. PMID: 19308305 DOI: 10.1007/s00415-009-0093-1.
5. Thompson J., Noyes K., Dorsey E. et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Neurology. 2008; 71: 357–364. PMID: 18663181 DOI: 10.1212/01.wnl.0000319648.65173.7a.
6. [Recommendations on the use of new drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Russian society of neurologists. Demyelinating diseases section]. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2011. 147 p. (in Russ.)
7. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs. 2017; 31: 33–50. PMID: 27882532 DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8
8. Votintseva M.V., Ivashkova E.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Placebo-controlled clinical trials in patients with multiple sclerosis: ethical aspects]. Vestnik Roszdravnadzora. 2014; 4: 48–52. (in Russ.)

Информация об авторах: Столяров Игорь Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sid@ihb.spb.ru;
Вотинцева М.В. – м.н.с. лаб. нейроиммунологии ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия;
Петров А.М. – к.м.н., ст.н.с. лаб. нейроиммунологии ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors: Igor' D. Stolyarov, D. Sci (Med.), Prof., Head of the laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia; E-mail: sid@ihb.spb.ru;
Marina V. Votintseva, Junior Researcher, laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia;
Andrey M. Petrov, Ph.D., Senior Researcher, laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia.