

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 11 №3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Качество жизни больных после ишемического инсульта
- Новые подходы в лечении эпилепсии
- Профилактика ЦВЗ при миелопролиферативных заболеваниях
- Изменение андрогенного фактора при инсульте

Экспериментальная неврология

- Особенности параметров нейронов черного вещества

Технологии

- Хирургическое лечение карпального туннельного синдрома

Клинический разбор

- Первичная лимфома головного мозга
- Доброкачественная внутричерепная гипертензия

Научный обзор

- Лечение сосудистого спазма
- Гендерные различия нейроанатомии

Информация

- Премия имени профессора П.Я. Гапонюка

История медицины и неврологии

- История описания болезни Гентингтона в России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Танашян 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 Тенесси (Мемфис, США)

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

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

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., академик 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., иностр. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)

Кадыков 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., академик 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)

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

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академ. 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. 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., академик 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., академик 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)

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

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)

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

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)

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

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

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)

Рахмонов Р.А. — д.м.н., Таджикиский государственный медицинский университет им. Абули Ибн Сино (Душанбе, Таджикистан)

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академ. 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)

Супонова Н.А. — д.м.н., 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., академик 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 № 3 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»: 1 1878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 2, 4В из статьи Вершинина А.В. и др. (с. 43-44)

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshin 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)

Bogdanov E.I. – Prof., D.Sci (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan', Russia)

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)

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

Skrebitskiy 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)

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

Karaban I.N. – Prof., D.Sci (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

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

Kuznetsova S.M. – Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D.Sci (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

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)

Pilipenko I.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)

Rakhmonov R.A. – D.Sci (Med.), Avicenna Tajik State Medical University (Dushanbe, Tadjikistan)

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 № 3 2017

www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) 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.sovereignpress.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: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 2, 4B from the article Vershinin A.V. et al. (p. 43-44)

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Качество жизни как интегральный показатель реабилитации больных в восстановительном периоде ишемического инсульта 5

Л.В. Лукьяничкова, Г.Н. Бельская

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Новые подходы в лечении эпилепсии 15

Г.Г. Авакян, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, В.Ю. Балабаньян, А.А. Никонова, Г.Н. Авакян

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

Лаборатория психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва Россия;

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях 23

М.М. Танашиян, П.И. Кузнецова, А.А. Шабалина, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом 29

М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четчин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Гендерные и возрастные отличия морфометрических параметров нейронов в черном веществе головного мозга человека 35

В.Н. Сальков, Р.М. Художков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Технологии

Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга 41

А.В. Вершинин, А.О. Гуца, С.О. Арестов, Д.М. Низаметдинова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинический разбор

Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай) 47

Л.И. Волкова, Е.Л. Турова, А.Б. Галунова, А.Э. Цориев

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

Доброкачественная внутримозговая гипертензия: клинические наблюдения 53

Р.В. Мажанов, А.И. Давлетова, К.З. Бахтиярова, Е.В. Первушина, В.Ф. Туник

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия;

ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Научный обзор

Химеоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга 60

А.А. Калинин, С.С. Петриков

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Нейроанатомические особенности головного мозга у мужчин и женщин 68

А.Г. Полунина, Е.А. Брюн

ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Информация

Премия имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга 2017 г. 76

История медицины и неврологии

История описания болезни Гентингтона в России 78

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Quality of life as an integral indicator for effectiveness of rehabilitation in patients with ischemic stroke <i>Larisa V. Luk'yanchikova, Galina N. Bel'skaya</i> <i>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia</i>	5
--	---

New approaches in the treatment of epilepsy <i>Georgiy G. Avakyan, Tat'yana A. Voronina, Svetlana A. Litvinova, Lyubov' N. Nerobkova, Vadim Yu. Balabanyan, Anastasiya A. Nikonova, Gagik N. Avakyan</i> <i>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;</i> <i>Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	15
---	----

Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders <i>Marine M. Tanashyan, Polina I. Kuznetsova, Alla A. Shabalina, Anton A. Raskurazhev</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	23
---	----

The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke <i>Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Moskvicheva, Andrey O. Chechetkin</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	29
--	----

Experimental neurology

Gender and age-related differences in morphometric characteristics of neurons in human brain substantia nigra <i>Vladimir N. Salkov, Rudolf M. Khudoerkov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	35
---	----

Technologies

Surgical treatment of the carpal tunnel syndrome using endoscopic and electrophysiological monitoring <i>Andrey V. Vershinin, Artem O. Guscha, Sergey O. Arestov, Dinara M. Nizametdinova</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	41
---	----

Clinical analysis

Difficulties in diagnosing primary cerebral lymphoma (clinical case) <i>Larisa I. Volkova, Elena L. Turova, Alla B. Golunova, Andrey E. Tsoriev</i> <i>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia</i> <i>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia</i>	47
--	----

Benign intracranial hypertension: clinical observations <i>Rim V. Magzhanov, Anzhelika I. Davletova, Klara Z. Bakhtiyarova, Ekaterina V. Pervushina, Valeriy F. Tunik</i> <i>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Kuvатов Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia</i>	53
---	----

Reviews

Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm <i>Aleksandr A. Kalinkin, Sergey S. Petrikov</i> <i>N.V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia</i>	60
--	----

Neuroanatomic differences of the brain in males and females <i>Anna G. Polunina, Evgeniy A. Bryun</i> <i>Moscow Research and Practical Center for Drug Addiction, Moscow, Russia</i>	68
--	----

Information

P.Ya. Gaponyuk's awards in cerebrovascular disease, 2017	76
--	----

History of medicine and neurology

History of description of Huntington disease in Russia <i>Yury A. Seliverstov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	78
---	----

Качество жизни как интегральный показатель реабилитации больных в восстановительном периоде ишемического инсульта

Л.В. Лукьянчикова, Г. Н. Бельская

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Введение. Ишемические инсульты (ИИ) приводят к временной или стойкой утрате трудоспособности вследствие развития очаговой неврологической симптоматики. Изучение качества жизни является важным критерием эффективности реабилитационных методик и оценки интегрального показателя общего состояния здоровья после сосудистой катастрофы.

Цель исследования. Оценка качества жизни у пациентов в восстановительном периоде полушарного ИИ в течение года как интегрального показателя эффективности комплексной реабилитации.

Материал и методы. Были обследованы 123 больных в возрасте от 40 до 80 лет с ИИ в остром и реабилитационном периодах (до 1 года). Оценивали неврологический статус пациентов (шкала Бартел, модифицированная шкала Рэнкина, шкала NIHSS), качество жизни (общий опросник жизни SF-36) в остром периоде и после курса реабилитационного лечения.

Результаты. После санаторного лечения у больных регистрировалась положительная динамика во всех сферах, определяющих качество жизни, включая эмоционально-личностную сферу, в первые три месяца после перенесенного ИИ. Соблюдение ИПР на амбулаторном этапе приводит к явной положительной динамике основных показателей неврологического статуса, опросника SF-36, формирует высокоадаптивные формы отношения к болезни в течение года.

Заключение. В течение первого года у пациентов, перенесших легкий и среднетяжелый ИИ, выявлено восстановление самообслуживания, функциональной независимости, показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику SF-36, регресс очаговой неврологической симптоматики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, качество жизни, нейрореабилитация.

Для цитирования: Лукьянчикова Л.В., Бельская Г. Н. Качество жизни как интегральный показатель реабилитации больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 5–14.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.1

Quality of life as an integral indicator for effectiveness of rehabilitation in patients with ischemic stroke

Larisa V. Luk'yanchikova, Galina N. Bel'skaya

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Introduction. Neurological deficits due to ischemic stroke may cause temporary or permanent disability affecting quality of life. Thus, quality of life assessment is important for evaluation of rehabilitation outcomes and general state of the health after a vascular accident.

Objective. To evaluate quality of life in patients in the recovery period of hemispheric ischemic stroke within subsequent year after a vascular accident.

Material and methods. One hundred twenty-three patients (age ranging 40–80 years) with stroke were examined in the acute and recovery (up to 1 year) periods. In the acute period of stroke and after a rehabilitation course, patients underwent assessment with Barthel Scale, modified Rankin Scale, NIHSS scale, and health status questionnaire SF-36.

Results. We found that within the first 3 months following acute ischemic stroke there was an improvement due to rehabilitation course in all areas which determine patients' quality of life (including Role Emotional and Mental Health SF-36 scores). Adherence to the personalized out-patient rehabilitation program determines improvement in neurological and SF-36 outcomes as well as establishes adaptive coping strategies.

Conclusion. Within the first year after a vascular accident, patients with mild to moderate post-stroke neurological deficits showed recovery in self-care activities, functional independence, SF-36 scores for physical and mental health components along with improvement of focal neurological deficits.

Keywords: ischemic stroke, quality of life, neurorehabilitation.

For citation: Lukyanchikova L.V., Belskaya G.N. [Quality of life as an integral indicator for effectiveness of rehabilitation in patients with ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 5–14.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.1

Введение

Ишемические инсульты остаются в числе наиболее актуальных и социально значимых проблем медицины, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1–4]. По данным Национального регистра по Челябинской области, заболеваемость инсультом составила 3,9 случая на 1000 населения в 2014 г. и 3,9 – в 2015 г. [5]. Ожидается, что связанная с инсультом нетрудоспособность станет более распространенным явлением в связи с сохранением жизни больных с неврологическими расстройствами, возникшими вследствие этого тяжелого инвалидизирующего заболевания [6, 7]. Предполагается, что в ближайшие годы она будет становиться все более важной проблемой, стоящей перед исследователями, медицинскими работниками и органами здравоохранения [8–10]. Инвалидность изменяет «качество жизни» больного и выдвигает перед ним новые проблемы (приспособление к дефекту, изменение профессии, поведение в семье и ряд других) [11–13]. В последние годы изучение качества жизни все чаще становится предметом клинических исследований в силу более адекватной оценки состояния здоровья пациентов и эффективности применяемых методов лечения [14, 15]. В связи с этим проведение нейрореабилитационных мероприятий, улучшающих качество жизни больных, наряду с разработкой методов его измерения и оценки приобретает особую клиническую значимость. Известные на сегодня основные терапевтические принципы реабилитации больных после ИИ позволяют в определенной мере добиться адаптации больного к неврологическому дефициту [8, 16, 17]. Однако вопросы реабилитации в раннем восстановительном периоде по-прежнему требуют дальнейшего углубленного изучения [2, 18, 19].

Больные, перенесшие инсульт, подлежат диспансерному наблюдению неврологом в поликлинике. После выписки из стационара требуется не только профилактика повторного инсульта, но и восстановление двигательных, речевых и/или других расстройств, перспективных в отношении реабилитации больных [7]. Как показал метаанализ [20, 21], продолжение реабилитации в течение года после инсульта снижает риск функционального ухудшения и улучшает повседневную активность. Реабилитацию следует проводить всем пациентам, перенесшим инсульт, но доказательная база в отношении выбора методов терапии для пациентов недостаточна [9, 22].

Цель исследования – оценить качество жизни пациентов в восстановительном периоде полушарного ИИ как интегрального показателя эффективности комплексной реабилитации [3, 22, 23].

Материалы и методы

Для оценки качества жизни пациентов в условиях неврологического отделения для больных с НМК ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска было обследовано 123 человека (64 мужчины и 59 женщин) в остром (7–14 день) и восстановительном периодах (3, 6 и 12 мес) легкой и средней степени тяжести ИИ бассейне СМА, у которых причиной развития инсульта была гипертоническая болезнь. Указанные сроки проведения тестов были выбраны нами потому, что к этому времени общее состояние больных стабилизировалось, уменьшались или регрессировали признаки отека головного мозга. Средний возраст пациентов составил $57,5 \pm 9,1$ лет.

План обследования и лечения строился в соответствии с федеральными стандартами оказания помощи больным с сосудистыми заболеваниями, утвержденными приказами Минздрава РФ [15]. Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом при ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска.

В исследование включили пациентов с ИИ легкой и средней степеней тяжести: снижение силы ≥ 3 балла, индекс нарушения моторной функции – до 5 баллов, общий балл по шкале оценки инсульта Национального института здоровья (NIHSS) – до 13 и индексом, составляющим ≤ 3 балла, по шкале mRS.

Критерии включения: наличие подтвержденного острого ИИ в течение предшествующих 2–14 дней, сопровождающегося односторонним нарушением двигательной функции (гемипарезом).

Критерии исключения: транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт, повторный инсульт, доинсультная деменция, соматическая патология в стадии декомпенсации. Исключались также пациенты, которые имели выраженные афатические нарушения, препятствующие продуктивному речевому контакту и сбору необходимой в исследовании информации.

Оценка неврологического статуса у пациентов с ИИ в балах проводилась по NIHSS (1989). Для определения степени функциональных нарушений использовалась шкала Рэнкина (1957) [4, 23, 24]. Применялись методики исследования качества жизни: общий опросник жизни SF-36 HealthStatusSurvey, шкала Бартел [23, 24]. Нами были выбраны наиболее часто используемые шкалы, построенные по типу опросников, позволяющие оценить функциональные последствия инсульта, которые обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Выбранные опросники достаточно просты в заполнении, не отнимают много времени и могут быть применены у пациентов с различной тяжестью состояния [2, 17, 23, 24].

Медицинский отбор больных, направляемых на долечивание, осуществлялся клинико-экспертной комиссией лечебно-профилактических учреждений согласно постановлению губернатора Челябинской области.

Большинство больных были направлены на долечивание из стационара в конце острого периода ИИ, т.е., согласно современным представлениям, не ранее 21 дня пребывания на стационарном лечении [8, 15, 18]. Средний срок с момента начала заболевания составил $21,3 \pm 0,82$ дней. Кроме того, пациенты, которые подлежали долечиванию в санатории, но по каким-либо причинам, не связанным с наличием медицинских противопоказаний, не были туда направлены, проходили реабилитацию амбулаторно.

В условиях поликлиники для коррекции двигательных нарушений для каждого пациента была разработана индивидуальная программа реабилитации (ИПР) с учетом степени поражения конечностей и тонуса в парализованных конечностях, включающая индивидуальные занятия и занятия с инструктором (количество сессий и время корректировались лечащим врачом).

Статистическая обработка результатов наблюдений проводилась средствами пакета программ Microsoft Excell 7.0

(создана матрица данных), SPSS v.20. Основной описательной статистикой в анализе служат медианы показателей. Для исследования различий между выборками парных измерений использован критерий Уилкоксона (критерий Фридмана для множественного случая). Проверка равенства медиан по нескольким выборкам осуществлялась с помощью критерия Краскелла-Уоллиса с дальнейшим парным уточнением в рамках критерия Манна-Уитни. С целью одномоментного сравнения показателей между тремя и более группами использовался однофакторный дисперсионный анализ и уравнения логистической регрессии.

Результаты

В зависимости от проведенных реабилитационных мероприятий после выписки из стационара были сформированы 4 группы: 2.1 – пациенты, направленные на реабилитацию в санаторий и выполняющие ИПР на амбулаторном этапе после выписки из санатория; 2.2 – пациенты, направленные на реабилитацию в санаторий, но не выполняющие ИПР на амбулаторном этапе после выписки из санатория; 2.3 – пациенты, не направленные на реабилитацию в санаторий и выполняющие ИПР на амбулаторном этапе после выписки из стационара; 2.4 – пациенты, не направленные на реабилитацию в санаторий и не выполняющие ИПР на амбулаторном этапе после выписки из стационара. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

Межгрупповой анализ показал, что все группы при первом обследовании в остром периоде заболевания были сопоставимы по полу и возрасту, по степени тяжести ИИ, степени функциональной независимости, показателям качества жизни. Оценка межгрупповых отличий была проведена методом дисперсионного анализа с поправкой Тьюки. Динамика восстановления утраченных функций проходила следующим образом.

Наилучшим образом восстанавливалось самообслуживание через 3 мес у больных, проходивших санаторную реабилитацию ($p=0,000$): группы 2.1 и 2.2 (рис. 1А, В, С, Д). Получены следующие баллы по шкале Бартел: через 3 мес у пациентов группы 2.1 – 100 (85–100), у пациентов группы 2.2 – 95 (90–100). При межгрупповом анализе нами выяв-

лены достоверно лучшие показатели двигательных функций через 3 мес у пациентов 2.1 и 2.2 групп ($p=0,000$).

Однако через 6 мес при межгрупповом анализе лучшие результаты ($p=0,000$) выявлены в группах, соблюдающих ИПР (2.1 и 2.3); в этих группах показатель достиг 100 баллов в отличие от групп 2.2 – 95 (90–100) баллов и 2.4 – 90 (85–100) баллов.

Статистически значимо более низкие результаты отмечены в группе 2.4 через 12 мес в сравнении с пациентами других трех групп ($p=0,001$): 90 (85–100) баллов, несмотря на то, что в динамике в этой группе достоверно ($p=0,001$) улучшаются показатели через 3 и 6 мес после развития ИИ. Полностью независимы в самообслуживании через год были больные группы 2.1 и 2.3, их показатели были достоверно выше ($p=0,000$) по сравнению с пациентами групп 2.2 и 2.4. Включение в реабилитационный процесс ИПР оказывает выраженный положительный эффект уже через 6 мес и достигает максимальных оценок через год после перенесенного ИИ.

При каждом обследовании в динамике в течение года по сравнению с предшествующим осмотром отмечены достоверные положительные результаты ($p=0,001$) у всех пациентов внутри каждой группы через 3 и 6 мес, за исключением группы 2.2, и через 12 мес. Через год после перенесенного ИИ все пациенты были независимы или малозависимы от посторонних лиц (шкала Рэнкин), т.к. ИИ были легкими или среднетяжелыми, но скорость и объем восстановления ограничений жизнедеятельности была неодинаковой в разных группах. Анализ выраженности зависимости от посторонних лиц у пациентов разных групп в течение года выявил статистически достоверные различия ($p=0,007$) между больными группы 2.1 и группы 2.4 через 3 мес; через 6 мес – между группами 2.1 и 2.2, 2.4, между группами 2.3 и 2.4. Через 12 мес более высокие показатели независимости были у больных 2.1 и 2.3 групп по сравнению с группами 2.2 и 2.4 (рис. 2). Можно сделать вывод, что санаторное долечивание и составление ИПР обеспечивает лучшее возвращение к образу жизни, который был до заболевания, при условии легкого или умеренно тяжелого инсульта.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от реабилитации в санатории и выполнения ИПР

Возраст (лет)	2.1 группа		2.2 группа		2.3 группа		2.4 группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего	35	28,5	28	22,7	33	26,8	27	22,0	123	100
40–49	9	7,3	5	4,1	9	7,3	7	5,7	30	24,4
50–59	12	9,8	12	9,8	10	8,1	10	8,1	44	35,8
60–69	10	8,1	8	6,5	8	6,5	8	6,5	34	27,6
старше 70	4	3,3	3	2,4	6	4,9	2	1,6	15	12,2

Table 1. Age distribution of patients stratified by rehabilitation in the health retreat and implementation of an personalized rehabilitation program

Age (years)	group 2.1		group 2.2		group 2.3		group 2.4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	35	28,5	28	22,7	33	26,8	27	22,0	123	100
40–49	9	7,3	5	4,1	9	7,3	7	5,7	30	24,4
50–59	12	9,8	12	9,8	10	8,1	10	8,1	44	35,8
60–69	10	8,1	8	6,5	8	6,5	8	6,5	34	27,6
Over 70	4	3,3	3	2,4	6	4,9	2	1,6	15	12,2

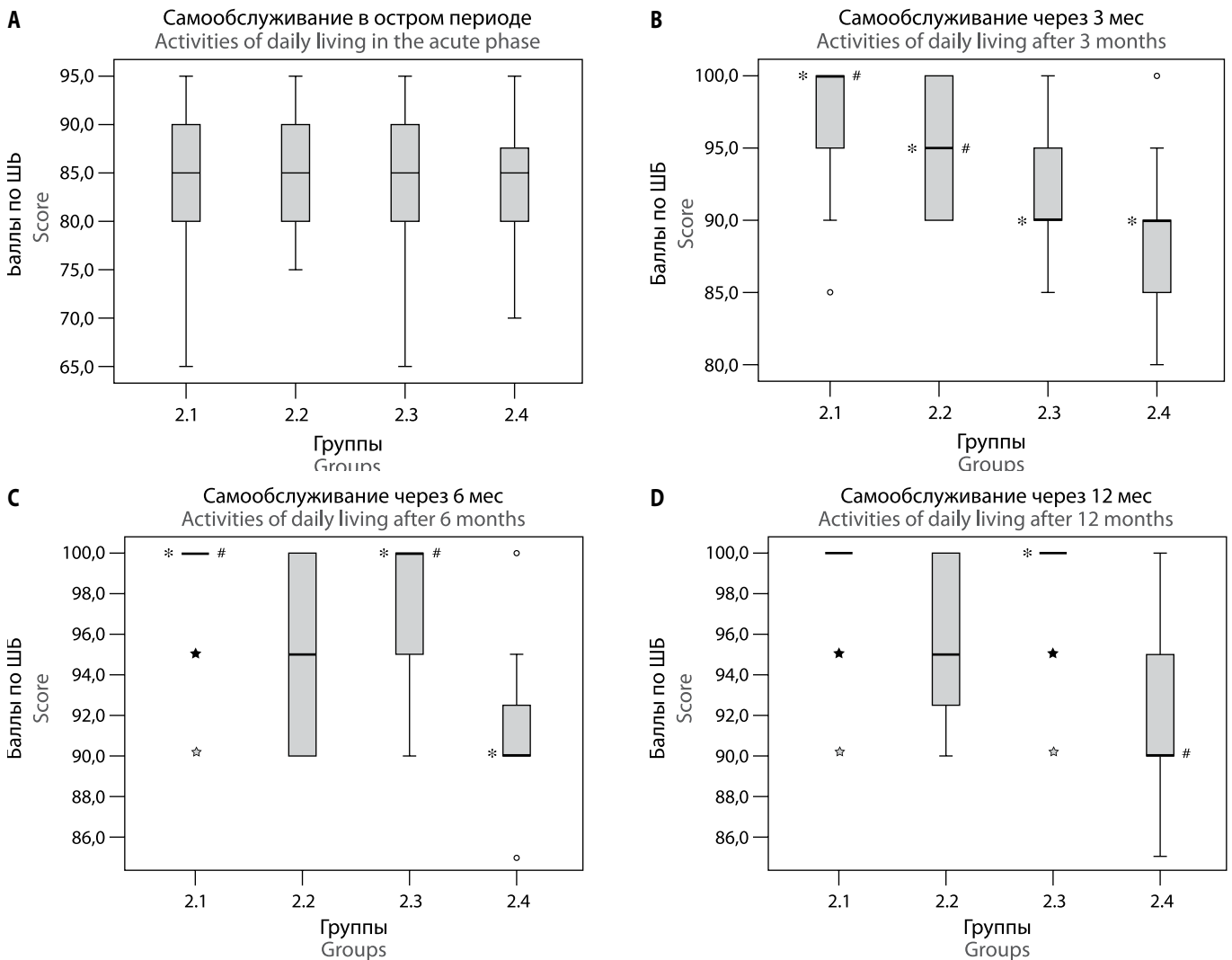


Рис. 1. Динамика показателей двигательных функций в остром и восстановительном периоде легкой и средней степени тяжести ИИ в бассейне СМА по шкале Бартел в течение года

Примечание: — — медиана, ■ — 25%–75%, — минимальное-максимальное значение, ○ ★ — выбросы значений

* — наличие достоверного отличия между показателями в динамике внутри каждой группы (2.1–2.4) через 3, 6 и 12 мес, $p=0,000$ (критерий Уилкоксона).

— наличие достоверного межгруппового отличия между показателями у пациентов с легкой и средней степени тяжести полушарным ИИ (2.1-2.4 группы) в динамике через 3, 6 и 12 мес, $p=0,000$ (дисперсионный анализ с поправкой Тьюки).

Fig. 1. Dynamic pattern within a year of motor function outcomes based on Barthel scale in acute and recovery periods of mild to moderate MCA ischemic stroke

Note: — — median, ■ — 25%–75%, — minimum-maximum value, ○ — outlying values, ★ — significant difference between the outcomes over time within each group (2.1-2.4) at months 3, 6, and 12, $p = 0.000$ (Wilcoxon test).

— significant intergroup difference between the outcomes in patients with mild and moderate ischemic stroke (2.1-2.4 groups) over time at months 3, 6, and 12, $p = 0.000$ (Tukey's dispersion analysis).

Оценка выраженности неврологического дефицита была проведена при помощи шкалы NIHSS (рис. 3).

Отмечено, что в динамике в течение года внутри каждой группы достоверно ($p=0,001$) наблюдался регресс очаговой симптоматики, за исключением моторного балла в группе 2.2 в промежутке времени между 3-м и 6-м мес. При межгрупповом анализе статистически достоверные отличия через 3 мес в выраженности неврологической симптоматики по моторному баллу (параличи и парезы) найдены между группами санаторного долечивания 2.1 – 1 (0–3) баллов и 2.2 – 1 (0–2), что является достоверно ($p=0,000$) лучшими результатами в сравнении с группами 2.3 – 2 (1–3) и 2.4 – 2 (1–4).

Спустя 6 мес от перенесенного инсульта, только у пациентов группы 2.4 достоверно выявлены более низкие результаты в выраженности парезов по сравнению с остальными группами. Тем не менее через год достоверно лучшие результаты по моторному баллу достигнуты только в группе 2.1 в сравнении с группами 2.2 и 2.4. В группах 2.2 и 2.3 моторный балл был достоверно ниже, чем в группе 2.4 ($p=0,003$).

По общему баллу через 3 мес достоверно ($p=0,03$) хуже результаты были выявлены в группе 2.4 по сравнению с пациентами остальных групп. Через 6 и 12 мес статистически достоверно менее выражен неврологический дефицит был

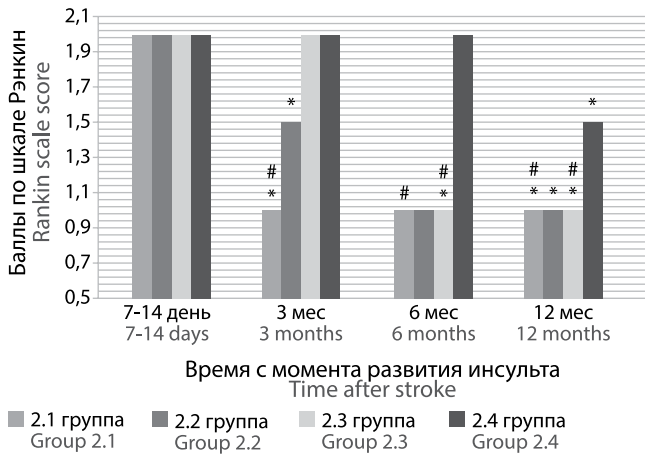


Рис. 2. Динамика показателей зависимости от посторонних лиц в остром и восстановительном периодах легкой и средней степени тяжести ИИ в бассейне СМА по шкале Рэнкин в течение года
 Примечание: * – наличие достоверного отличия между показателями в динамике внутри группы через 3, 6 и 12 мес, $p=0,001$ (критерий Уилкоксона); # – наличие достоверного межгруппового отличия между показателями в динамике через 3, 6 и 12 мес, $p=0,000$ (дисперсионный анализ с поправкой Тьюки)

Fig. 2. Dynamic pattern within a year of the independence outcomes based on Rankin scale in acute and recovery periods of mild to moderate MCA ischemic stroke

Note: * – significant difference between the outcomes over time within the group at months 3, 6, and 12, $p = 0.001$ (Wilcoxon test). # – significant intergroup difference between the outcomes over time at months 3, 6, and 12, $p = 0.000$ (dispersion analysis with Tukey's correction)

у пациентов групп 2.1 и 2.3 по сравнению с больными из групп 2.2 и 2.4 ($p=0,000$), в большей степени были выражены очаговые синдромы у пациентов группы 2.4 ($p=0,000$). Таким образом, в первые 3 мес в группах санаторной реабилитации отмечено большее снижение выраженности очаговых нарушений. В дальнейшем глубина неврологической симптоматики зависела от выполнения пациентами ИПР. Интересен тот факт, что больные, которые прошли санаторное долечивание, но не комплаентные к выполнению ИПР, сохранили достигнутые результаты в течение года по моторному баллу (параличи) и не смогли достигнуть высоких результатов по общему баллу через 6 и 12 мес.

При оценке эффектов межгрупповых факторов была выявлена достоверная связь ($p=0,002$) содружественного влияния двух методик реабилитации (санаторий и составление ИПР) на самообслуживание через 6 и 12 мес и выраженности неврологической симптоматики через 12 мес по общему баллу.

При оценке показателей «качества жизни» по опроснику SF-36 выявлена положительная динамика (табл. 2) в течение года по подшкалам физических нагрузок (ФФ) и ролевому физическому функционированию (РФФ) в исследуемых группах, однако различная степень выраженности и неодинаковая по темпам восстановления утраченных функций. В первые 3 мес наилучшим образом восстанавливались показатели ФФ и РФФ в группах 2.1 и 2.2, проходивших санаторную реабилитацию: отмечено достоверное ($p=0,000$ и $p=0,003$ соответственно) увеличение показателей, достигавшее 75 (45–90) и 70 (45–85) баллов соответственно по ФФ и 75 (50–100) баллов в этих группах по РФФ. Через 6 мес и один год после перенесенного инсульта свои физические возможности пациенты группы

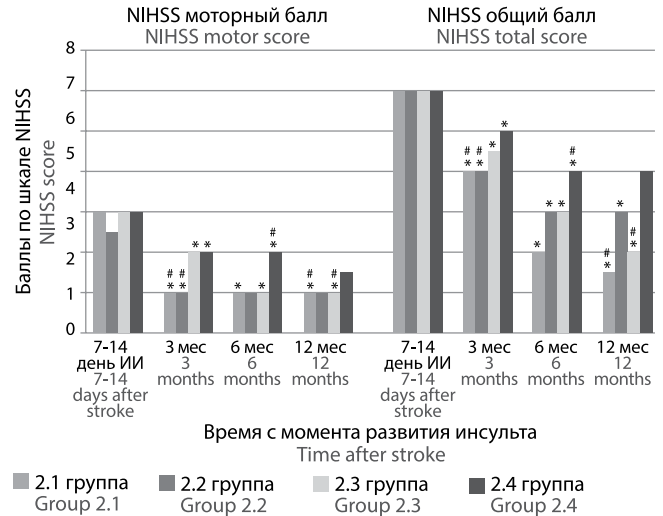


Рис. 3. Динамика показателей неврологического статуса по шкале NIHSS в остром и восстановительном периодах легкой и средней степени тяжести ИИ в бассейне СМА в течение года

Примечание: * – наличие достоверного отличия между показателями в динамике внутри группы через 3, 6 и 12 мес, $p=0,001$ (критерий Уилкоксона); # – наличие достоверного межгруппового отличия между показателями в динамике через 3, 6 и 12 мес, $p=0,000$ (дисперсионный анализ с поправкой Тьюки)

Fig. 3. Dynamic pattern within a year of the neurological deficits' outcomes based on NIHSS in acute and recovery periods of mild to moderate MCA ischemic stroke

Note: * – significant difference between the outcomes over time within the group at months 3, 6, and 12, $p = 0.001$ (Wilcoxon test). # – significant intergroup difference between the outcomes over time at months 3, 6, and 12, $p = 0.000$ (dispersion analysis with Tukey's correction)

2.1 статистически значимо ($p=0,000$) оценивали выше по сравнению с больными в других группах. Пациенты групп 2.2 и 2.3 через 6 мес выполняли физическую нагрузку и работу на одинаковом уровне, что было равно 75 баллам по подшкалам ФФ и РФФ. В группе 2.3 отмечены достоверно ($p=0,000$) лучшие баллы по двум подшкалам ФФ, РФФ через 12 мес, достигающие до отметки в ФФ 80 (65–95) баллов, РФФ – 100 (75–100) баллов по сравнению с группой 2.2, где больные не были комплаентны к выполнению ИПР. Несмотря на то что в первые полгода пациенты в группе 2.4 имели статистически значимое ($p=0,004$) увеличение показателей ФФ внутри группы, они не смогли высоко оценить свои физические возможности после ИИ и при межгрупповом анализе через год имели достоверно ($p=0,000$) более низкие оценки по сравнению с пациентами 2.1 и 2.3 групп по ежедневным физическим нагрузкам (ФФ), а также достоверно ($p=0,000$) более низко оценивали объем выполняемой работы (РФФ) по сравнению с пациентами 2.1, 2.2 и 2.3 групп.

Вместе с тем нами найдено статистически значимое снижение ($p=0,001$) болевых ощущений в динамике в течение года в каждый момент обследования у всех больных. При межгрупповом анализе не было выявлено различий ($p=0,329$) по подшкале Б (боль) во всех группах в течение 12 мес.

По подшкале ОЗ нами обнаружено статистически значимое улучшение ($p=0,000$) состояния здоровья пациентов в группах 2.1 и 2.3 в течение года в каждый промежуток обследования. В группе 2.2 статистически значимое улучшение ($p=0,000$) баллов отмечено через 3 мес, однако к концу года после перенесенного ИИ выявлено статистически значи-

Таблица 2. Показатели качества жизни (ФКЗ) больных в остром и восстановительном периодах полушарного легкого и средней степени тяжести ИИ по опроснику SF-36 (Me(Min-Max))

Группы	Период времени	Показатели качества жизни (физический компонент здоровья), балльная оценка											
		ФФ			РФФ			Б			ОЗ		
Группа 2.1	7–14 день	55 (25–90)			25 (0–75)			62 (22–100)			50 (37–70)		
	3 мес	75 (45–90)*			75 (50–100)*			84 (52–100)*			72 (60–87)*		
	6 мес	85 (65–100)*			100 (75–100)*			100 (62–100)*			77 (67–92)*		
	12 мес	90 (70–100)*			100 (75–100)*			100 (82–100)			82 (70–92)*		
Группа 2.2	7–14 день	55 (35–75)			25 (0–50)			60,5 (22–100)			50 (10–72)		
	3 мес	70 (45–85)*			75 (50–100)*			74 (52–100)*			67 (37–82)*		
	6 мес	75 (50–85)			75 (50–100)			83 (64–100)*			67 (42–82)		
	12 мес	70 (50–85)*			75 (25–100)			92 (64–100)*			63,5 (40–80)*		
Группа 2.3	7–14 день	55 (20–75)			25 (0–75)			60 (22–100)			47 (10–75)		
	3 мес	65 (40–90)*			50(25–100)*			82(62–100)*			57(40–77)*		
	6 мес	75 (60–90)*			75(50–100)*			84(62–100)*			67(55–77)*		
	12 мес	80 (65–95)*			100 (75–100)*			100 (71–100)*			72 (60–82)*		
Группа 2.4	7–14 день	60 (20–75)			25 (0–100)			62 (31–100)			52 (15–80)		
	3 мес	60 (35–75)*			25 (0–75)*			74 (51–100)*			55 (25–72)*		
	6 мес	65 (40–85)*			50 (25–75)*			84 (54–100)*			55(37–77)*		
	12 мес	65 (45–85)			50 (25–100)*			84 (61–100)*			55 (40–77)		
Время с момента развития инсульта		3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
р#		1и3#	1и2#	1и2#	1и3#	1и2#	1и2#	–	–	–	1и2#	1и2#	1и2#
		1и4#	1и3#	1и3#	1и4#	1и3#	1и4#				1и3#	1и3#	1и3#
		2и4#	1и4#	1и4#	2и3#	1и4#	2и3#				1и4#	1и4#	1и4#
			2и4#	2и3#	2и4#	2и3#	2и4#				2и3#	2и4#	2и3#
			3и4#	3и4#	3и4#	2и4#	3и4#				2и4#	3и4#	3и4#

Примечание: * – критерий достоверности различий показателей внутри группы в остром и восстановительном периодах, $p=0,001$ (критерий Уилкоксона).
– наличие достоверного межгруппового отличия между показателями в восстановительном периоде через 3, 6 и 12 мес, $p=0,000$ (дисперсионный анализ с поправкой Тьюки).
ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье

мое ухудшение ($p=0,001$) данного показателя по сравнению с результатами, достигнутыми при обследовании в первые 6 мес. У обследуемых группы 2.4 динамика показателей ОЗ была минимальной в течение года, несмотря на статистически значимое повышение баллов ($p=0,002$) в первые полгода по сравнению с тестированием на этапе стационарного лечения. При межгрупповом анализе через 3 мес достоверно ($p=0,000$) более высокие оценки показывали пациенты первых двух групп, которые прошли санаторное долечивание по сравнению с группами 2.3 и 2.4. Наиболее высоко оценивали состояние своего здоровья через 6 мес ($p=0,000$) пациенты 2.1 группы, статистически значимо более низкие показатели по подшкале ОЗ ($p=0,001$) показали респонденты 2.2 и 2.3 групп, самые низкие баллы выявлены у больных в обследуемой группе 2.4. Через 12 мес достоверно ($p=0,000$) высоких показателей достигли пациенты групп 2.1 и 2.3, соблюдающие ИПР относительно участников групп 2.2 и 2.4.

Показатель «психологический компонент здоровья», включающий следующие шкалы: жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье, был также нами проанализирован. Результаты представлены в табл. 3.

По подшкале Ж (жизнеспособность) выявлена достоверная положительная динамика ($p=0,000$) в группах 2.1 и 2.3 в течение года внутри каждой из групп во всех точках обследования (через 3, 6, 12 мес), в группах 2.2 и 2.4 статистически

значимое ($p=0,000$ и $p=0,025$ соответственно) улучшение показателей жизненной активности выявлено только через 3 мес после перенесенного ИИ. При межгрупповом анализе через 3 мес более высокие оценки ($p=0,002$) показывали пациенты первых двух групп, которые прошли санаторное долечивание, по сравнению с группами 2.3 и 2.4. Наиболее энергичными ощущали себя через 6 мес ($p=0,000$) пациенты 2.1 группы, статистически значимо ниже показывали оценки по подшкале Ж ($p<0,05$) респонденты 2.2 и 2.3 групп, худшие баллы выявлены в группе 2.4 ($p=0,000$). Через 12 мес достоверно ($p=0,000$) более высоких показателей достигли пациенты только группы 2.1, несколько ниже ($p=0,013$) выявлены баллы в группе 2.3. К концу года после мозговой катастрофы достоверно меньшую ($p=0,000$) жизнеспособность продемонстрировали респонденты групп 2.2 и 2.4. Таким образом, санаторная реабилитация оказывает мощный положительный эффект через три месяца, но при отказе самостоятельно выполнять рекомендации специалистов в сфере физической активности и лекарственной терапии к концу уже первого года достигнутые результаты нивелируются.

Социальная адаптация играет важную роль в возвращении к привычной жизни, расширяет возможности самостоятельного функционирования пациента в быту (в сфере самообслуживания, самостоятельного передвижения), а также осуществляет возобновление профессионально-трудовой деятельности [2, 18, 24]. На этапе стационарного лечения у всех пациентов нами наблюдалось снижение социальной активности до 62,5 баллов. Наилучшим образом показали

Table 2. SF-36 scores for quality of life outcomes (physical component) in patients in acute and recovery periods of hemispheric mild to moderate ischemic stroke (Me (Min-Max))

Groups	Time period	Scores for quality of life outcomes (physical component)											
		PF			RP			BP			GH		
Group 2.1	7–14 days	55 (25–90)			25 (0–75)			62 (22–100)			50 (37–70)		
	3 mo.	75 (45–90)*			75 (50–100)*			84 (52–100)*			72 (60–87)*		
	6 mo.	85 (65–100)*			100 (75–100)*			100 (62–100)*			77 (67–92)*		
	12 mo.	90 (70–100)*			100 (75–100)*			100 (82–100)			82 (70–92)*		
Group 2.2	7–14 days	55 (35–75)			25 (0–50)			60,5 (22–100)			50 (10–72)		
	3 mo.	70 (45–85)*			75 (50–100)*			74 (52–100)*			67 (37–82)*		
	6 mo.	75 (50–85)			75 (50–100)			83 (64–100)*			67 (42–82)		
	12 mo.	70 (50–85)*			75 (25–100)			92 (64–100)*			63,5 (40–80)*		
Group 2.3	7–14 days	55 (20–75)			25 (0–75)			60 (22–100)			47 (10–75)		
	3 mo.	65 (40–90)*			50(25–100)*			82(62–100)*			57(40–77)*		
	6 mo.	75 (60–90)*			75(50–100)*			84(62–100)*			67(55–77)*		
	12 mo.	80 (65–95)*			100 (75–100)*			100 (71–100)*			72 (60–82)*		
Group 2.4	7–14 days	60 (20–75)			25 (0–100)			62 (31–100)			52 (15–80)		
	3 mo.	60 (35–75)*			25 (0–75)*			74 (51–100)*			55 (25–72)*		
	6 mo.	65 (40–85)*			50 (25–75)*			84 (54–100)*			55(37–77)*		
	12 mo.	65 (45–85)			50 (25–100)*			84 (61–100)*			55 (40–77)		
Time since stroke	3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.	
p#	1&3#	1&2#	1&2#	1&3#	1&2#	1&2#	–	–	–	1&2#	1&2#	1&2#	
	1&4#	1&3#	1&3#	1&4#	1&3#	1&4#				1&3#	1&3#	1&3#	
	2&4	1&4#	1&4#	2&3#	1&4#	2&3#				1&4#	1&4#	1&4#	
		2&4#	2&3#	2&4#	2&3#	2&4#				2&3#	2&4#	2&3#	
		3&4	3&4#	3&4#	2&4#	3&4				2&4#	3&4#	3&4#	
					3&4								

Note: * – significance of differences in the outcomes within the group in acute and recovery periods, $p = 0.001$ (Wilcoxon test).
 # – significant intergroup difference between the outcomes in the recovery period at months 3, 6, and 12, $p = 0.000$ (dispersion analysis with Tukey's correction).
 PF – physical functioning; RP – Role physical; BP – bodily pain; GH – general health

статистически значимое увеличение баллов ($p=0,000$) по подшкале СФ (социальное функционирование) до 87,5 в первые 3 мес респонденты первых трех групп, где пациенты проходили реабилитацию в санатории или амбулаторно, по сравнению с больными группы 2.4, отказавшимися выполнять ИПР. Через полгода высоких статистически значимых ($p=0,001$) показателей при межгрупповом анализе достигли пациенты 2.1 и 2.3 групп, обследуемые же из группы 2.2 несколько ухудшили достигнутые результаты, их баллы были достоверно ниже ($p=0,000$) по сравнению с группами 2.1 и 2.3. К концу года пациенты групп, соблюдающих реабилитационные программы на амбулаторном этапе, достоверно отличались в социальной активности от групп, отказавшихся от самостоятельных занятий ($p=0,000$): наиболее высоко оценивали себя пациенты групп 2.1 и 2.3 (100 баллов), ниже баллы выявлены в группе 2.2 и 2.4 (87,5). Однако последние две группы показали достаточно высокий результат через год после перенесенного ИИ; возможно, это связано с неглубокой очаговой симптоматикой, что не вызывает выраженного ограничения в общении.

Выполнение повседневной деятельности в связи с ухудшением эмоционального состояния через 3 мес при межгрупповом анализе достоверно отличалось наиболее низкими баллами ($p=0,000$) в группе 2.4 по сравнению с пациентами группы 2.1. Через 6 мес наиболее стабильным был эмоциональный статус респондентов группы 2.1, по подшкале РЭФ была выявлена максимальная статистически значимая ($p=0,000$) динамика, доходившая до оценки в 100 (66,6–100) баллов. Важным является то, что пациенты

группы 2.1 на протяжении года сохранили высокие оценки, достигнутые в первые 3 мес лечения, и их настроение не ограничивало выполнение повседневной деятельности в каждый период обследования (3, 6 и 12 мес) по сравнению с группой пациентов 2.2, которые также имели выраженную положительную динамику в первые 3 мес после прохождения курса санаторной реабилитации, но ухудшили свои показатели на протяжении года. В группе пациентов, где выполняли только ИПР, была найдена достоверная положительная динамика ($p=0,004$) в снижении эмоциональных проблем, ограничивающих повседневную работу при каждом обследовании на протяжении года. К концу года результаты участников группы 2.3 были сопоставимы с оценками пациентов, которые прошли реабилитацию в санатории после перенесенного ИИ ($p=0,426$).

Подобным образом проходило и восстановление показателя ПЗ (психологического здоровья). В группах 2.1 и 2.3 было выявлено достоверное ($p=0,000$) увеличение баллов в динамике внутри каждой из групп в течение года в каждый период обследования, и к концу года не было отличий по показателю ПЗ ($p=0,133$). У пациентов группы 2.2 была отмечена достоверная положительная динамика ($p=0,001$) внутри группы только через 3 мес, а в группе 2.4 – через 3 и 6 мес. При проведении межгруппового анализа через 3 мес показатели группы 2.4 были статистически значимо ($p=0,001$) ниже, чем в остальных группах. Вместе с тем достоверно ($p=0,000$) выше показатель положительных эмоций был характерен через год для пациентов групп 2.1 и 2.3 в сравнении с респондентами групп 2.2 и 2.4.

Таблица 3. Показатели качества жизни (ПКЗ) больных в остром и восстановительном периодах полушарного легкого и средней степени тяжести ИИ по опроснику SF-36 (Me(Min-Max))

Группы	Период времени	Показатели качества жизни (психологический компонент здоровья), балльная оценка											
		Ж			СФ			РЭФ			ПЗ		
Группа 2.1	7–14 день	50 (15–80)			62,5 (25–87,5)			33,3 (0–100)			56 (36–88)		
	3 мес	65 (50–90)*			87,5 (62,5–100)*			100 (0–100)*			72 (52–96)*		
	6 мес	75 (60–90)*			100 (75–100)*			100 (66,6–100)*			76 (58–100)		
	12 мес	80 (65–85)*			100 (87,5–100)*			100 (66,6–100)			80 (58–100)		
Группа 2.2	7–14 день	52,5 (25–70)			62,5 (25–75)			33,3 (0–100)			56 (32–92)		
	3 мес	65 (40–80)*			87,5 (62,5–100)*			83,3 (0–100)*			72 (44–86)*		
	6 мес	65 (45–80)			75 (62,5–100)			66,6 (0–100)			70 (44–92)*		
	12 мес	62,5 (45–85)			87,5 (50–100)			66,6 (0–100)			72 (36–84)		
Группа 2.3	7–14 день	50 (20–75)			62,5 (25–87,5)			33,3 (0–100)			56 (24–80)		
	3 мес	60 (45–80)*			87,5 (62,5–100)*			66,6 (33,3–100)*			68 (52–80)*		
	6 мес	70 (55–80)*			87,5 (62,5–100)*			66,6 (33,3–100)*			72 (60–84)*		
	12 мес	70 (55–85)*			100 (75–100)*			100 (66,6–100)*			76 (64–84)*		
Группа 2.4	7–14 день	55 (5–75)			62,5 (25–100)			33,3 (0–100)			56 (24–72)		
	3 мес	60 (30–75)*			75 (37,5–87,5)*			66,6 (0–100)*			64 (32–76)*		
	6 мес	60 (40–80)			75 (50–87,5)			66,6 (0–100)			64 (36–80)*		
	12 мес	60 (45–80)			87,5 (50–100)*			66,6 (0–100)			68 (40–80)		
Время с момента развития инсульта		3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
p#		1и3#	1и2#	1и2#	1и4#	1и2#	1и2#	1и4#	1и2#	1и2#	1и4#	1и2#	1и2#
		1и4#	1и3#	1и3#	2и4#	1и4#	1и4#	1и3#	1и4#	2и4#	1и4#	1и4#	1и4#
		2и4#	1и4#	1и4#	3и4#	2и3#	2и3#	1и4#	2и3#	3и4#	3и4#	2и3#	2и3#
			2и4#	2и3#		2и4#	3и4#		3и4#	3и4#		3и4#	3и4#

Примечание: * – критерий достоверности различий показателей внутри группы в остром и восстановительном периодах, p=0,001 (критерий Уилкоксона).
– наличие достоверного межгруппового отличия между показателями в восстановительном периоде через 3, 6 и 12 мес, p=0,000 (дисперсионный анализ с поправкой Тьюки).
Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье

Table 3. SF-36 scores for quality of life outcomes (mental component) in patients in acute and recovery periods of hemispheric mild to moderate ischemic stroke (Me (Min-Max))

Groups	Time period	Scores for quality of life outcomes (mental component)											
		V			SF			RE			MH		
Group 2.1	7–14 days	50 (15–80)			62,5 (25–87,5)			33,3 (0–100)			56 (36–88)		
	3 mo.	65 (50–90)*			87,5 (62,5–100)*			100 (0–100)*			72 (52–96)*		
	6 mo.	75 (60–90)*			100 (75–100)*			100 (66,6–100)*			76 (58–100)		
	12 mo.	80 (65–85)*			100 (87,5–100)*			100 (66,6–100)			80 (58–100)		
Group 2.2	7–14 days	52,5 (25–70)			62,5 (25–75)			33,3 (0–100)			56 (32–92)		
	3 mo.	65 (40–80)*			87,5 (62,5–100)*			83,3 (0–100)*			72 (44–86)*		
	6 mo.	65 (45–80)			75 (62,5–100)			66,6 (0–100)			70 (44–92)*		
	12 mo.	62,5 (45–85)			87,5 (50–100)			66,6 (0–100)			72 (36–84)		
Group 2.3	7–14 days	50 (20–75)			62,5 (25–87,5)			33,3 (0–100)			56 (24–80)		
	3 mo.	60 (45–80)*			87,5 (62,5–100)*			66,6 (33,3–100)*			68 (52–80)*		
	6 mo.	70 (55–80)*			87,5 (62,5–100)*			66,6 (33,3–100)*			72 (60–84)*		
	12 mo.	70 (55–85)*			100 (75–100)*			100 (66,6–100)*			76 (64–84)*		
Group 2.4	7–14 days	55 (5–75)			62,5 (25–100)			33,3 (0–100)			56 (24–72)		
	3 mo.	60 (30–75)*			75 (37,5–87,5)*			66,6 (0–100)*			64 (32–76)*		
	6 mo.	60 (40–80)			75 (50–87,5)			66,6 (0–100)			64 (36–80)*		
	12 mo.	60 (45–80)			87,5 (50–100)*			66,6 (0–100)			68 (40–80)		
Time since stroke		3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.	3 mo.	6 mo.	12 mo.
p#		1&3#	1&2#	1&2#	1&4#	1&2#	1&2#	1&4#	1&2#	1&2#	1&4#	1&2#	1&2#
		1&4#	1&3#	1&3#	2&4#	1&4#	1&4#	1&3#	1&4#	2&4#	1&4#	1&4#	1&4#
		2&4#	1&4#	1&4#	3&4#	2&3#	2&3#	1&4#	2&3#	3&4#	3&4#	2&3#	2&3#
			2&4#	2&3#		2&4#	3&4#		3&4#	3&4#		3&4#	3&4#

Note: * – significance of differences in the outcomes within the group in acute and recovery periods, p = 0.001 (Wilcoxon test).
– significant intergroup difference between the outcomes in the recovery period at months 3, 6, and 12, p = 0.000 (dispersion analysis with Tukey's correction).
V – vitality; SF – social functioning; RE – role emotional; MH – mental health

Обсуждение

Комплекс реабилитационных программ в санатории оказывает больший положительный эффект в восстановлении самообслуживания по сравнению с амбулаторной реабилитацией в первые 3 мес после инсульта [1, 7, 8]. В нашем исследовании санаторное долечивание больных, перенесших ИИ в средней мозговой артерии, обеспечивает более высокие показатели самообслуживания на 10% и независимости от посторонних лиц на 25%, увеличенные силы в парализованных конечностях на 50%, а также улучшает психологический статус больного и социальную адаптацию в обществе через 3 мес от начала заболевания по сравнению с больными, проходившими амбулаторную реабилитацию.

Одними из важнейших принципов нейрореабилитации как основного компонента реабилитации пациентов с последствиями инсульта являются раннее начало реабилитационных мероприятий, систематичность проводимого лечения и его длительность, мультидисциплинарный подход, адекватность, активное участие в реабилитационном процессе самого больного, его родных и близких [2, 8, 16, 18]. На основании полученных данных нами определено, что реабилитация пациентов в санатории после стационарного лечения и последующее выполнение индивидуально разработанной программы реабилитации на дому в течение года приводят к полному восстановлению показателей основных видов ежедневной деятельности по шкале Бартел, обеспечивают функциональную независимость по шкале Рэнкин, а также регресс очаговой симптоматики по шкале NIHSS на 50% по сравнению с больными, некомплацентными в отношении лечения. Отмечено увеличение показателей «качества жизни» по опроснику SF-36 в раннем восстановительном периоде мозговой катастрофы в первые 12 мес на 25–50% в группах, выполняющих рекомендации

невролога и реабилитолога, при легком или умеренно тяжелом течении ИИ.

Нами было показано, что при невозможности прохождения санаторного долечивания по каким-либо причинам, выраженный эффект в восстановлении утраченных функций и повышение качества жизни в течение года приносят индивидуально разработанные программы (физической направленности), выполняемые больными на дому самостоятельно и/или с помощью родственников, инструкторов ЛФК. Удовлетворительное восстановление двигательных функций и уменьшение зависимости от посторонних лиц у пациентов, не соблюдающих реабилитационные мероприятия, может быть объяснено процессом нейропластичности после инсульта, т.к. у больных активируются сохраненные, ранее не задействованные в осуществлении нарушенной функции отделы пораженного полушария, двигательные отделы непораженного полушария и нейроны перинфарктной зоны [9, 13].

Примечательно, что критерии «качества жизни» признаны неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики в медицинской практике [3, 11, 23], в т.ч. при разработке реабилитационных программ. Необходимо направить усилия не только на предотвращение инвалидности, но и максимизирование удовлетворенности жизнью для пациентов с последствиями инсульта. Таким образом, опросник SF-36 как интегральный показатель «качества жизни» у пациентов, перенесших ИИ, объективно отражает динамику восстановления утраченного здоровья, что делает целесообразным его применение в работе врачей неврологов и реабилитологов.

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

Список литературы

1. Ветров А.В., Бодрова И.В., Борисова А.В. и др. Медицинская реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, в восстановительном периоде в условиях реабилитационного отделения. В сб.: Медицинская профилактика, реабилитация и курортная медицина на рубеже III-го тысячелетия. Сборник статей международной научно-практической конференции. 2016: 104–105.
2. Косивцова О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; (4): 101–105.
3. Carod-Artal F.J., Egidio J.A. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 1: 204–14. PMID: 19342853 DOI: 10.1159/000200461.
4. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. J Am Geriatr Soc. 2010; 58 Suppl: 325–328. PMID: 21029062 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02915.x
5. Лавренева К.Н., Бавыкин М.В. В сб.: Информационный сборник показателей деятельности медицинских организаций и здоровья населения Челябинской области за 2015 г. Челябинск; 2016: 47, 56.
6. Бекбосынов А.Ж. Влияние консервативного лечения на качество жизни лиц, перенесших ишемический инсульт. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2013; 13(1): 140–143.
7. McCluskey A., Ada L., Middleton S. et al. Improving quality of life by increasing outings after stroke: study protocol for the Out-and-About trial. International Journal of Stroke. 2013; 8(1): 54–58. PMID: 23280270 DOI: 10.1186/s12913-015-0952-7.
8. Долгова Н.Ю., Воронцов С.А., Кириченко О.В., Макарова И.Ю. Реабилитационное лечение неврологических больных в условиях санатория. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013; (4): 53–56.
9. Katona M. Predictors of health-related quality of life in stroke patients after neurological inpatient rehabilitation: a prospective study. Health Qual. Life Outcomes. 2015; (13): 58. PMID: 25971254 DOI: 10.1186/s12955-015-0258-9.
10. Tian Y., Hassmiller Lich K., Osgood N.D. et al. Linked Sensitivity Analy-

References

1. Vetrov A.V., Bodrova I.V., Borisova A.V. et al. [Medical rehabilitation of patients with ischemic stroke, the recovery period in a rehabilitation unit]. In: [Medical prevention, rehabilitation medicine and spa at the turn of the III-rd millennium. Collected papers of the international scientific-practical conference]. 2016: 104–105. (in Russ.).
2. Kosivtsova O.V. [Keeping patients in the recovery phase of stroke]. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014; (4): 101–105. (in Russ.).
3. Carod-Artal F.J., Egidio J.A. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 1: 204–14. PMID: 19342853 DOI: 10.1159/000200461.
4. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. J Am Geriatr Soc. 2010; 58 Suppl: 325–328. PMID: 21029062 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02915.x
5. Lavreneva K.N., Bavykin M.V. [Information collection performance of medical organizations and health of the population of the Chelyabinsk region for 2015.] Chelyabinsk; 2016: 47, 56. (in Russ.).
6. Bekbosynov A.Zh. [Influence of conservative treatment on quality of life of persons with ischemic stroke]. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta. 2013; 13(1): 140–143. (in Russ.).
7. McCluskey A., Ada L., Middleton S. et al. Improving quality of life by increasing outings after stroke: study protocol for the Out-and-About trial. International Journal of Stroke. 2013; 8(1): 54–58. PMID: 23280270 DOI: 10.1186/s12913-015-0952-7.
8. Dolgova N.Yu., Vorontsov S.A., Kirichenko O.V., Makarova I.Yu. [Rehabilitation treatment of neurological patients in the sanatorium.] Kremlevskaya medicina. Klinicheskiy vestnik. 2013; (4): 53–56. (in Russ.).
9. Katona M. Predictors of health-related quality of life in stroke patients after neurological inpatient rehabilitation: a prospective study. Health Qual. Life Outcomes. 2015; (13): 58. PMID: 25971254 DOI: 10.1186/s12955-015-0258-9.
10. Tian Y., Hassmiller Lich K., Osgood N.D. et al. Linked Sensitivity Analy-

- sis, Calibration, and Uncertainty Analysis Using a System Dynamics Model for Stroke Comparative Effectiveness Research. *Med Decis Making*. 2016; 36(8): 1043–57. DOI: 10.1177/0272989X16643940. PMID:27091379.
11. Трекин С.В. Оценка шкал тяжести неврологических заболеваний и их сравнение со степенью нарушений статодинамической функцией. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013; (1): 11–16.
 12. Dhamoon M.S., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Quality of life declines after first ischemic stroke. *The Northern Manhattan Study*. *Neurology*. 2010; 75(4): 328–34. PMID: 20574034 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea9f03.
 13. Roche N. Auto-rehabilitation at home for stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; (59): 38. DOI:10.1016/j.rehab.2016.07.088.
 14. Ермакова Н.Г. Особенности личности больных с последствиями инсульта в условиях стационарной реабилитации. *Известия Росс. гос. педагогического университета им. А.И. Герцена*. *Психология* 2008; 68: 32–42.
 15. Пархоменко А.А. Организация медицинской помощи при инфаркте головного мозга: современное состояние, особенности амбулаторного этапа. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11 (2): 100–106.
 16. Паршина В.В. Социально-трудовая реабилитация лиц, перенесших инсульт. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук 2015; 11(7): 152–155.
 17. Giaquinto S., Giachetti I., Spiridigliozzi C., Nolfi G. Quality of Life After Stroke in a Rehabilitation Setting. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2010; 32(7): 426–430. PMID: 20874223 DOI: 10.3109/10641961003667963.
 18. Солонец И.Л., Ефремов В.В. Качество жизни как предиктор эффективности реабилитационных мероприятий постинсультных больных. *Фундаментальные исследования* 2013; 12(1): 76–80.
 19. Irimia A., Van Horn J.D. Systematic network lesioning reveals the core white matter scaffold of the human brain. *Front Hum Neurosci*. 2014; (8): 51. DOI:10.3389/fnhum.2014.00051. PMID:24574993.
 20. Nichols-Larsen D.S., Clark P.C., Zeringue A. et al. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*. 2005; 36(7): 1480–4. DOI:10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f. PMID:15947263.
 21. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol*. 2016; 138: 239–61. PMID: 27637962 DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8.
 22. Ronning O.M., Stavem K. Determinants of change in quality of life from 1 to 6 months following acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 25(1–2): 67–73. DOI:10.1159/000111524. PMID: 18033960.
 23. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е издание. Шевченко Ю.Л. (ред.). М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007: 12–19.
 24. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Белова А.Н., Шепетова О.Н. (ред.). М.: Антидор, 2002: 440 p.
- sis, Calibration, and Uncertainty Analysis Using a System Dynamics Model for Stroke Comparative Effectiveness Research. *Med Decis Making*. 2016; 36(8): 1043–57. DOI: 10.1177/0272989X16643940. PMID:27091379.
11. Trekin S.V. [Evaluation of neurological disease severity scales and their comparison with the degree of violations statodynamic function]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2013; (1): 11–16. (in Russ.).
 12. Dhamoon M.S., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Quality of life declines after first ischemic stroke. *The Northern Manhattan Study*. *Neurology*. 2010; 75(4): 328–34. PMID: 20574034 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea9f03.
 13. Roche N. Auto-rehabilitation at home for stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; (59): 38. DOI:10.1016/j.rehab.2016.07.088.
 14. Ermakova N.G. [Features sick person with the effects of stroke in a patient rehabilitation]. *Izvestiya Rossiyskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena*. *Psikhologiya*. 2008; (68): 32–42. (in Russ.).
 15. Parkhomenko A.A. [Health care organization in cerebral infarction: a modern condition, especially outpatient]. *Saratovskiy nauchno-meditinskiy zhurnal*. 2015; 11 (2): 100–106. (in Russ.).
 16. Parshina V.V. [Social and labor rehabilitation of stroke]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2015; 11(7): 152–155. (in Russ.).
 17. Giaquinto S., Giachetti I., Spiridigliozzi C., Nolfi G. Quality of Life After Stroke in a Rehabilitation Setting. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2010; 32(7): 426–430. PMID: 20874223 DOI: 10.3109/10641961003667963.
 18. Solonets I.L., Efremov V.V. [Quality of life as a predictor of the effectiveness of rehabilitation of post-stroke patients]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013; 12(1): 76–80. (in Russ.).
 19. Irimia A., Van Horn J.D. Systematic network lesioning reveals the core white matter scaffold of the human brain. *Front Hum Neurosci*. 2014; (8): 51. DOI:10.3389/fnhum.2014.00051. PMID:24574993.
 20. Nichols-Larsen D.S., Clark P.C., Zeringue A. et al. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*. 2005; 36(7): 1480–4. DOI:10.1161/01.STR.0000170706.13595.4f. PMID:15947263.
 21. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol*. 2016; 138: 239–61. PMID: 27637962 DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8.
 22. Ronning O.M., Stavem K. Determinants of change in quality of life from 1 to 6 months following acute stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 25(1–2): 67–73. DOI:10.1159/000111524. PMID: 18033960.
 23. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. 2-e izdanie. [Guide to the study of quality of life in medicine. 2nd edition]. Shevchenko Yu. L. (eds.) Moscow. ZAO «OLMA Media Grupp», 2007: 320p. (in Russ.).
 24. Belova A.N. Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoj reabilitatsii [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Belova A.N., Shchepetova O.N. (eds.) Moscow. Antidor, 2002: 440p. (in Russ.).

Информация об авторах: Лукьянчикова Лариса Владимировна – соискатель каф. неврологии фак. дополнительного образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета». 454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; e-mail: lvl_med@mail.ru;
Бельская Г.Н. – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии фак. дополнительного образования, ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета», Челябинск, Россия

Information about the authors: Larisa V. Luk'yanchikova, PhD student, Department of Neurology, Department of Additional Professional Education, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; 454092 Russia, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, 64 e-mail: lvl_med@mail.ru;
Galina N. Bel'skaya, D. Sci (Med), Prof., Head of Department of Neurology, Department of Additional Professional Education, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Новые подходы в лечении эпилепсии

Г.Г. Авакян¹, Т.А. Воронина², С.А. Литвинова², Л.Н. Неробкова², В.Ю. Балабаньян³, А. А. Никонова¹, Г.Н. Авакян¹

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Лаборатория психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов.

Целью работы явилось изучение новых подходов лечения эпилепсии с использованием наночастиц лекарственных препаратов и соединения 3-бензиламино-метиленипирролидин-2,4-дион (бепродон).

Материалы и методы. Изучение противосудорожной активности нанофеназепама проводили в сравнении с бром-дигидрохлорфенил-бензодиазепином (феназепамом) в субстанции. Другой препарат, инкапсулированный на наночастицах (НЧ) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол), для которого в качестве НЧ были выбраны сополимеры молочной и гликолевой кислот. Третий изучаемый препарат с использованием методики создания хронического кобальт-индуцированного эпилептогенного очага – бепродон – вводили крысам в дозе 100 мг/кг внутривентрикулярно. Проведено дополнительное клиническое изучение бепродона у 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными приступами с/без вторичной генерализации.

Результаты. Нанофеназепам при вторично-генерализованной эпилепсии у крыс достоверно уменьшал эпилептиформные разряды в коре и гипоталамусе, но больше в гиппокампе. Наномексидол на хронической модели кобальтовой эпилепсии снижал в 3 раза число судорожных разрядов и купировал эпилептический статус, уменьшая (в 7,8 раз) число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов. Мишенями действия бепродона являются корковые очаги, а на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности. У 75 пациентов с эпилепсией, страдающих неконтролируемыми фокальными приступами с/без вторичной генерализации, на фоне приема бепродона отмечалось достоверное увеличение дней без приступов; в 2 раза сокращалось количество приступов ($p < 0,01$).

Заключение. Одно из направлений решения проблемы лекарственной фармакорезистентности является дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику лекарственных средств с механизмами действия, направленными на новые «мишени» патологической эпилептической системы.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, фокальные приступы, нанофеназепам, наномексидол, бепродон.

Для цитирования: Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Новые подходы в лечении эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 15–22.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.2

New approaches in the treatment of epilepsy

Georgiy G. Avakyan¹, Tat'yana A. Voronina², Svetlana A. Litvinova², Lyubov' N. Nerobkova², Vadim Yu. Balabanyan³, Anastasiya A. Nikonova¹, Gagik N. Avakyan³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Despite the significant progress made in the treatment of epilepsy in recent years, no less than 30–40% of patients cannot achieve complete cessation of seizures.

Objective. To evaluate new approaches in the epilepsy treatment with nanosized dosage forms and 3-benzylamino-metilenipirrolidin-2,4-dion (beprodone).

Materials and methods. Evaluation of the anticonvulsant activity of nanophenazepam in comparison with bromine-dihydrochlorophenyl-benzodiazepine (phenazepam) in substances was carried out. 2-aethylum-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Mexidol) encapsulated on copolymers of lactic and glycolic acids was chosen as the second medicine for evaluation. Beprodone dosed 100 mg/kg intraperitoneally was the third drug assessed in rats. Chronic cobalt-induced epileptogenic focus was chosen as an experimental model. Additional clinical study of beprodone was conducted in 75 patients with epilepsy (men and women, age ranging 18–65 years) with uncontrolled focal seizures with or without secondary generalization.

Results. In secondary generalized epilepsy model in rats, nanophenazepam significantly reduced epileptiform discharges in the cortex and hypothalamus along with hippocampus. In the chronic model of cobalt epilepsy, nanomexidol reduced the number of epileptiform discharges 3 times and also stopped the status epilepticus (reducing 7.8 times the number of secondary generalized tonic-clonic seizures). The targets for beprodone are cortical foci and, in the second stage, subcortical foci which generate epileptic activity. In 75 patients with epilepsy who had uncontrolled focal seizures with or without secondary generalization, a significant increase in days without seizures was noted on beprodone; the number of seizures decreased 2 times ($p < 0.01$).

Conclusion. Further investigation of new targets for novel antiepileptic drugs and introduction of the latter into clinical practice can be considered as one of the ways to solve the problem of drug resistance.

Keywords: epilepsy, drug resistance, focal seizures, nanophenazepam, nanomexidol, beprodone.

For citation: Avakyan G.G., Voronina T.A., Litvinova S.A. et al. [New approaches in the treatment of epilepsy]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(3): 15–22.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.2

Введение

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний нервной системы, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые, мужчины и женщины [1–3]. Это не только большая медицинская, но и социально значимая проблема: по данным ВОЗ [4], эпилепсией страдают около 50 млн человек или 0,5–1% населения мира. В 2001 г. экспертами ВОЗ было указано, что каждый год в мире диагностируется примерно 2,5 млн новых случаев [4]. Таким образом, к настоящему времени не менее 75 млн человек в мире страдают эпилепсией. Между тем достижения технического прогресса, успехи молекулярной генетики и биохимии показали, что эпилепсия представляет собой гетерогенную группу самостоятельных заболеваний, имеющих определенные клинические проявления и различный прогноз [5, 6]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне противоэпилептической терапии [7].

Учитывая вышеизложенное, необходима разработка новых технологий и противоэпилептических препаратов (ПЭП) с возможностями воздействия на новые патогенетические звенья – «мишени» эпилептической системы.

Инновационным направлением при создании новых препаратов является использование нанотехнологий в фармакологии и разработка наноразмерных лекарственных форм, в которых лекарственное вещество включено в субмикронные коллоидные носители – наночастицы (НЧ), полученные из биосовместимых и биodeградируемых полимеров с размером 100–200 нм [8, 9]. Одним из способов направленной доставки лекарственных веществ (ЛВ) в мозг является использование НЧ на основе бутилцианоакрилата [10].

В 2003 г. в российском Центре по химии лекарственных средств (ФГУП ЦХЛС-ВНИХФИ) было синтезировано оригинальное соединение 3-бензиламино-метиленирролидин-2,4-дион (бепродон), которое в скрининговых исследованиях проявило выраженную противосудорожную активность в целом ряде экспериментальных моделей: максимального электрошока (МЭШ), коразоловых судорог, аудиогенных и стрихниновых судорог и др. По некоторым из этих эффектов бепродон не уступает, а в ряде случаев превосходит известные ПЭП [11].

Во второй фазе мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования использование бепродона в дозах 500, 750 и 1000 мг у пациентов с фокальными (парциальными) эпилептическими приступами характеризовалось хорошей переносимостью, не приводило к развитию нежелательных явлений, не сопровождалось клинически значимыми изменениями и оказалось безопасным во всех исследуемых дозах. Прием бепродона привел к статистически значимому увеличению числа дней без приступов во всех терапевтических группах. В последующих клинических исследованиях было учтено, что дозировка 500 мг не была

достаточно эффективной, несмотря на высокий уровень ответивших на эту терапию. Наибольшая дозировка 1000 мг/сут, применявшаяся в исследовании, показала себя как безопасная и хорошо переносимая, что предопределило возможность повышения суточной дозировки до 1500 мг [11].

На основании вышеизложенного **целью работы** явилось изучение новых подходов лечения эпилепсии с использованием наноформ лекарственных препаратов – нанофеназема, наномексидола и соединения 3-бензиламино-метиленирролидин-2,4-дион.

Материалы и методы

Для целей настоящего исследования был выбран отечественный препарат бензодиазепинового ряда бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин (феназепам), который более 30-ти лет с успехом применяется в медицинской практике, в том числе и при эпилепсии, особенно при купировании эпилептического статуса. Однако широкое амбулаторное применение феназема, как и других бензодиазепинов, ограничивается наличием у них побочных эффектов – способностью вызывать миорелаксацию, седацию и риск возникновения лекарственной зависимости [12, 13]. Повысить противосудорожную активность феназема при одновременном уменьшении его побочных эффектов представляется возможным при создании его наноразмерной формы на основе поли(бутил)цианоакрилатных (ПБЦА) НЧ (нанофеназепам). Показано, что феназепам на ПБЦА наночастицах обладает в эксперименте высокой анксиолитической активностью и менее выраженными седативным и миорелаксантным действием [14].

Изучение противосудорожной активности нанофеназема проводили в сравнении с феназепамом в субстанции в два этапа. Сначала на моделях первично-генерализованной эпилепсии в тесте антагонизма с максимальным электрошоком на мышах, где выявлялись наиболее эффективные дозы нанофеназема и феназема. На втором этапе нанофеназепам исследовали в хроническом эксперименте с использованием методики кобальт-индуцированной эпилепсии, которая моделирует парциальные (фокальные) вторично-генерализованные судороги, с регистрацией электроэнцефалографической (ЭЭГ) активности в различных структурах мозга. Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс (в двигательную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) проводили с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс Bures. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном нейрографе «Нейросенсор», работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 с записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных. Методика широко используется для изучения действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [15, 16].

Другим изученным нами препаратом, инкапсулированным на наночастицах, является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол), для которого в качестве НЧ были выбраны сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA), поскольку мексидол, являясь производным 3-оксипиридина, хорошо в них инкапсулируется. Известно, что сам мексидол не является противоэпилептическим препаратом, но в эксперименте обладает определенной противосудорожной активностью и уступает по эффективности препаратам вальпроевой кислоты и карбамазепину и не оказывает эффекта на моделях эпилептического статуса [16]. Наряду с этим нами было показано, что мексидол имеет способность пролонгировать действие других противосудорожных препаратов [17–19].

В исследовании бепродона использовали его субстанцию фирмы ООО «Бион», Россия, серия 010312. Для приготовления суспензии препарата использовали твин-80 и дистиллированную воду. Бепродон вводили крысам в дозе 100 мг/кг внутривентриально в объеме 0,2 мл на 100 г массы. Контрольным животным вводилась суспензия твин-дистиллированная вода в объеме, эквивалентном объему, вводимому опытным животным. Исследование также проводилось с использованием методики с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом, моделирующим парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте [15, 16].

Изучено влияние бепродона у 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации. Диагноз «Эпилепсия» основывался на результатах как минимум одной предшествующей ЭЭГ и магнитно-резонансного/компьютерного томографического исследования давностью не более 5 лет, которые подтверждали диагноз фокальных (парциальных) приступов. Что касается этиологии этого диагноза, то на 1-м и 2-м местах по распространенности стоят посттравматические и постинфекционные причины (68,76%) возникновения заболевания; у остальных пациентов – врожденная пре-, перинатальная патология и др.

Статистическая обработка данных экспериментального и клинического исследований проводилась с помощью программы «Statistica V. 6.0.», с использованием однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического анализа для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни).

Результаты

Установлено, что нанофеназепам в тесте максимального электрошока, моделирующего первично-генерализованные судорожные припадки по типу “Grand mal”, оказывает выраженный противосудорожный эффект, который носит дозозависимый характер – прямую линейную зависимость и повышается с увеличением дозы (табл. 1). По основному показателю – ЭД₅₀ (доза, вызывающая эффект у 50% животных) нанофеназепам значительно, на два порядка, превосходит по активности феназепам в субстанции.

При вторично-генерализованной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом нанофеназепам достоверно уменьшал эпилептиформные разряды примерно одинаково в коре и гипоталамусе, но больше в гиппокампе (рис. 1А). Он уменьшал число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС) у

всех животных, а также увеличивал латентный период, интервалы между приступами и уменьшал число и выраженность поведенческих нарушений в межприступный период (рис. 1В, С, D).

Наномексидол обладал также выраженной способностью ослаблять вторично-генерализованные судороги на 2-й стадии формирования эпилептической системы (при наличии стабильной генерализованной эпилептиформной активности в различных структурах мозга) на хронической модели кобальтовой эпилепсии, достоверно уменьшая (в 3 раза) число судорожных разрядов (табл. 2). Наномексидол, в противоположность мексидолу, обладает способностью купировать эпилептический статус, уменьшая в 7,8 раза число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов и снижая в 10 раз процент погибших животных.

Установлено, что бепродон при вторично-генерализованной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом достоверно уменьшал как число, так и длительность эпилептических разрядов в различных структурах мозга крыс как на 1-й, так и на 2-й стадиях формирования эпилептической системы (рис. 2 и 3).

Эффект бепродона зависит от стадии развития эпилептической системы и направлен на детерминатные очаги: на первой стадии развития эпилептической системы (ЭС) мишенями действия бепродона являются корковые очаги, на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности [20].

Таблица 1. Влияние нанофеназепам и феназепам в субстанции на первично-генерализованные судороги, вызванные максимальным электрошоком

Препарат	Доза, мг/кг	Число животных в группе	Процент выживших животных	ЭД ₅₀ , мг/кг
Контроль МЭШ		10	0	
Нанофеназепам	0,012	6	16	0,024 (0,008÷0,048)
	0,025	6	50	
	0,05	6	83,3	
	1,0	6	100	
Феназепам в субстанции	1,0	10	30	2,4 (2,18÷2,64)
	2,5	10	50	
	3,5	10	80	

Примечание: ЭД₅₀ – эффективная доза, вызывающая эффект у 50% животных

Table 1. Effect of nanophenazepam and phenazepam in substance on primary generalized seizures induced by maximal electroshock

Drug	Dose, mg/kg	Number of animals in the group	Survivors, %	ED ₅₀ , mg/kg
Control		10	0	
Nanophenazepam	0,012	6	16	0,024 (0,008÷0,048)
	0,025	6	50	
	0,05	6	83,3	
	1,0	6	100	
Phenazepam in substance	1,0	10	30	2,4 (2,18÷2,64)
	2,5	10	50	
	3,5	10	80	

Note: ED₅₀ – dose effective in 50% of animals

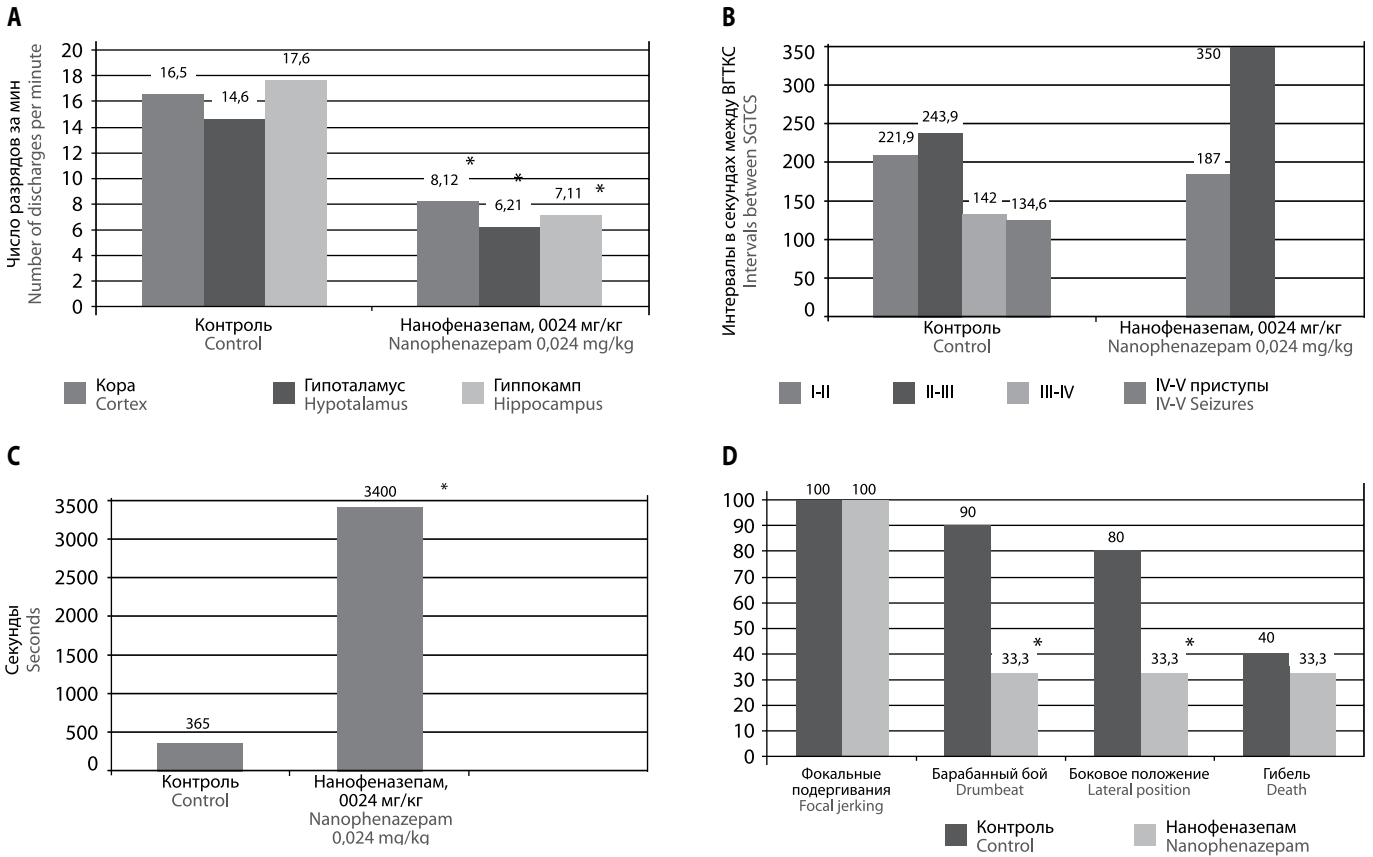


Рис. 1. Влияние нанофеназепам на вторично-генерализованные судороги в экспериментах на крысах с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. А – влияние исследуемых веществ на число разрядов в минуту на электрограммах различных структур головного мозга; В – интервалы между ВГТКС; С – латентный период; D – поведенческие реакции в межприступном периоде. ВГТКС – вторично-генерализованные тонико-клонические судороги

Fig. 1. Effect of nanophenazepam on secondary generalized seizures in cobalt-induced epileptogenic focus rat model. A. Experimental drug effect on epileptiform discharges number in different parts of the brain; B – Intervals between SGTCs; C – Latent period; D – Behavioral reactions in the interictal period. SGTCs – secondary generalized tonic-clonic seizures

Таблица 2. Исследование наномексидола на хронической (кобальтовой) модели эпилепсии и модели эпилептического статуса

Показатель	Контроль (до введения вещества)	Мексидол (на наночастицах) 44 мг/кг	Мексидол (в субстанции) 100 мг/кг
Число разрядов	17,1±4,95	5,5±0,57*	13,6±3,12
Длительность разрядов в мин	2,75±0,55	3,04±0,08	2,2±0,47
Длительность 1 разряда	0,74±0,025	0,76±0,03	0,62±0,04
Доза, мг/кг	–	44,0	100
Число ВГТКС за 2 часа	3,9±0,24	0,5±0,03	2,4±0,12
% животных с ВГТКС	–	30*	80
% погибших животных	10*	80	

Примечание: * – различия достоверные по сравнению с контролем при p≤0,01.

Table 2. Evaluation of nanomexidol effect in chronic cobalt-induced epilepsy model and status epilepticus model

Parameter	Control (before drug administration)	Mexidol (nanoparticles) 44 mg/kg	Mexidol (in substance) 100 mg/kg
Number of discharges	17,1±4,95	5,5±0,57*	13,6±3,12
Duration of discharges, min	2,75±0,55	3,04±0,08	2,2±0,47
Duration of 1 discharge	0,74±0,025	0,76±0,03	0,62±0,04
Dose, mg/kg	–	44,0	100
Number of SGTCs in 2 hours	3,9±0,24	0,5±0,03	2,4±0,12
Animals with SGTCs, %	–	30*	80
Deceased animals, %	10*	80	

Note: SGTCs – secondary generalized tonic-clonic seizures; * – p≤0,01.

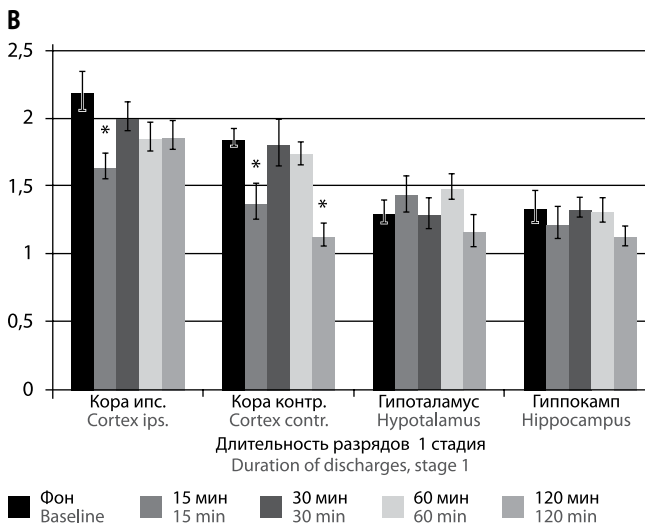
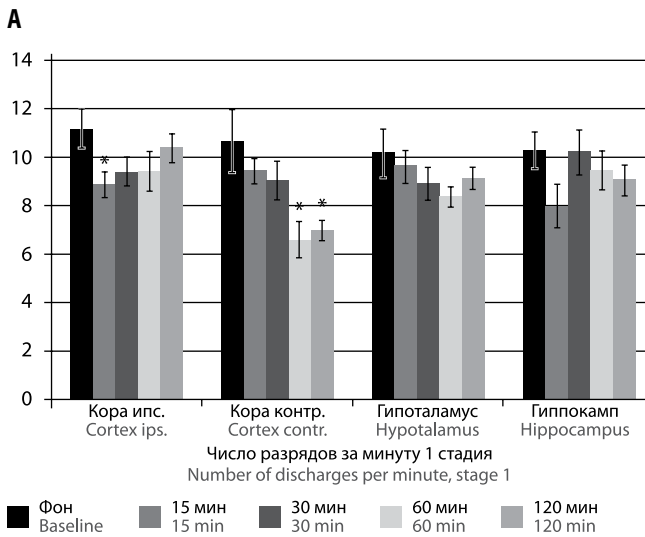


Рис. 2. Влияние бепродона (1 стадия) на число и длительность эпилептических разрядов у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией

Fig. 2. Beprodone effect (stage 1) on the number and duration of epileptic discharges in rats with cobalt-induced epilepsy

У 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации, изучено влияние бепродона (I группа). Пациенты с неконтролируемыми приступами принимали стабильную дозу как минимум 2-х (максимум 3-х) различных ПЭП в течение последнего года до начала лечения бепродоном. II группу – контрольную – составили 33 пациента с таким же диагнозом и неконтролируемыми приступами, получавшие базисную терапию (2, максимум 3 ПЭП), но без бепродона. Пациент начинал лечение с дозы 500 мг/сут, которая затем повышалась до 1500 мг постепенным добавлением по 500 мг/нед. Оценивалась эффективность приема бепродона в фиксированной дозе 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии больных эпилепсией с фокальными (парциальными) судорогами. Вторичной целью исследования являлась оценка безопасности и переносимости приема бепродона в фиксированной дозе 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии. Общая длительность наблюдения составила 28 нед.

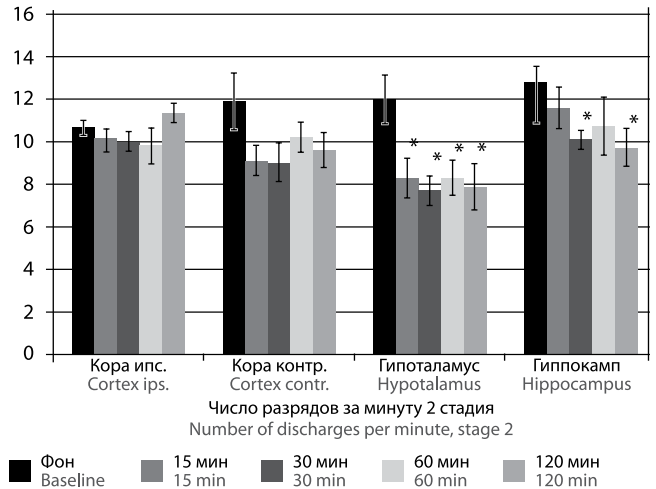


Рис. 3. Влияние бепродона (2 стадия) на длительность (А) и число (В) эпилептических разрядов у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией

Fig. 3. Beprodone effect (stage 2) on duration (A) and number (B) of epileptic discharges in rats with cobalt-induced epilepsy

Эффективность оценивалась согласно количеству дней без приступов, а также снижению общего количества приступов во время терапевтического периода. Вторичные критерии эффективности оценивались по Шкале качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31) в начале визита и через 12 нед терапевтического периода.

Отсутствие клинически значимых отклонений в анализах крови и мочи, а также в результатах ЭКГ и витальных показателях дает возможность сделать заключение, что препарат безопасен в комплексной терапии и переносимость его больными хорошая.

К 12-й нед у пациентов, принимавших бепродон, количество приступов сократилось в 2 раза ($p < 0,01$). При этом не было обнаружено каких-либо случаев нарушения приема препарата. Только у 7 (9,33%) пациентов в группе бепродона улучшения не наблюдалось; отмечались нежелательные явления (НЯ) – тошнота, головокружение, головная боль и у одного больного (1,33%) учащение приступов. У 47 (14%) больных количество приступов уменьшилось на 50% и более в группе бепродона, а в контрольной группе – всего у 29,69% пациентов. Количество пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией сократилось с 71,88% до 29,6%, тогда как во II группе – с 76,56% до 48,44%. Терапия бепродоном приводила к достоверному увеличению дней без приступов: их количество увеличилось к 12-й нед и составило $25,19 \pm 3,57$ дней по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$). Наблюдалась положительная динамика изменения баллов при оценке качества жизни по шкале QOLIE-31: в группе бепродона самочувствие пациентов имело тенденцию к улучшению ($p = 0,1$) в отличие от II группы, где оценка не изменилась.

Обсуждение

Одной из современных проблем в лечении эпилепсии является фармакорезистентность: не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне противосудорожной терапии [7].

На основании современных представлений о «нейробиохимических мишенях» направления поиска ПЭП связаны с разработкой веществ, избирательно влияющих на отдельные субъединицы ГАМК-А рецептора, блокаторы везикулярных и плазмемных мембранных транспортеров ГАМК, метаботропные глутаматные и ГАМК рецепторы и др. [21].

Нанопрепараты могут: обеспечить прохождение препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); снизить действующую дозу с повышением эффективности препарата; улучшить фармакокинетику и фармакодинамику; снизить побочные эффекты и токсичность препарата. К настоящему времени можно считать доказанным, что включение в НЧ может существенно изменять профиль распределения лекарственного вещества в организме, в том числе обеспечивать его транспорт через ГЭБ [8, 9].

Возможность снижения дозы лекарственного вещества в составе наносомальной лекарственной формы за счет преимущественного накопления в определенных органах или тканях позволяет существенно снизить побочные эффекты, а в некоторых случаях и токсичность препаратов, включенных в НЧ [22].

НЧ на основе бутилцианоакрилата [10] способствуют доставке в мозг с помощью гексапептида даларгина, прозерина и лоперамида (агониста μ -опиоидных рецепторов), которые плохо проникают через ГЭБ [23–25]. Впоследствии применение ПБЦА НЧ позволило обеспечить транспорт в мозг веществ макромолекулярной природы – белков с нейротрофической активностью: фактора роста нервов и низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека [26, 27]. Эти результаты послужили основанием для создания концепции о том, что НЧ могут служить средством доставки ЛВ в органы-мишени.

В проведенных нами экспериментальных исследованиях, моделирующих первично-генерализованные судорожные припадки по основному показателю – ЭД₅₀ (доза, вызывающая эффект у 50% животных) нанофеназепам на два порядка превосходил по активности феназепам в субстанции. Нанофеназепам на модели вторично-генерализованной эпилепсии у крыс достоверно уменьшал эпилептиформные разряды – примерно одинаково в коре и гипоталамусе, больше в гиппокампе.

Таким образом, в экспериментальном исследовании показано, что для развития ВГТКС необходимым условием является формирование стойкой эпилептической системы с устойчивым уровнем синхронизации корковых и подкорковых структур. Установлено, что критическим для возникновения стойкой эпилептической системы и появления ВГТКС является формирование детерминантных очагов в гипоталамусе и коре. Нанофеназепам оказывает выраженное противосудорожное действие на детерминантные очаги патологической эпилептической системы: уменьшает эпилептиформные разряды в коре, гипоталамусе и гиппокампе.

Наномексидол на модели первично-генерализованных судорог в тесте максимального электрошока превосходит мексидол по активности (по показателю ЭД₅₀) – в 2,7 раза. В противоположность мексидолу наномексидол обладает способностью купировать эпилептический статус, уменьшая (в 7,8 раза) число ВГТКС, что соответствует полученным нами ранее данным [19, 25, 26].

В настоящее время при разработке новейших ПЭП используют три различных подхода. Первый заключается в химической и/или структурной модификации уже существующих ПЭП. Вторым методом сводится к синтезу и скринингу большого количества различных субстанций на экспериментальных моделях эпилепсии. Такой подход позволяет открывать совершенно новые соединения, обладающие противоэпилептической активностью. И, наконец, третий метод создания новейших ПЭП основывается на достижениях в изучении патофизиологических механизмов эпилептогенеза и нейрональной гипервозбудимости. С учетом второго и третьего подходов синтезировано оригинальное соединение 3-бензиламино-метиленипирролидин-2,4-дион (бепродон).

Важным отличием бепродона от других препаратов является его относительно малое депримирующее действие на центральную нервную систему и физическую трудоспособность. Он не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, на микросомальные ферменты печени, то есть не обладает свойствами индуктора ферментов системы Р-450. Бепродон отличается от известных ПЭП по механизму действия, являясь лигандом мелатониновых рецепторов 3 типа и, таким образом, относится к новому классу ПЭП. В первой фазе клинического исследования 36 здоровым добровольцам бепродон назначался однократно перорально в дозах 100, 250 и 500 мг. Пиковые концентрации бепродона наблюдали через 1,5 и 2,5 час. Период полувыведения бепродона из крови составил 8–9 час. Для доз 100, 250 и 500 мг фармакокинетика была линейной.

Однократное применение бепродона в дозах 100, 250 и 500 мг у 36 здоровых добровольцев характеризовалось хорошей переносимостью, не сопровождалось клинически значимыми изменениями и оказалось безопасным. Вторая фаза мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования бепродона была проведена на 60 больных.

При пероральном приеме бепродона в дозах 500, 750 и 1000 мг у пациентов с фокальными (парциальными) эпилептическими судорогами отмечена хорошая переносимость, отсутствие НЯ и клинически значимых изменений, безопасное во всех исследуемых дозах. Анализ первичного конечного результата – частоты судорог – показал явную тенденцию к улучшению, зависящую от дозы препарата. Наибольшая дозировка 1000 мг/сут, применявшаяся в исследовании, показала себя как безопасная и хорошо переносимая, что предопределило возможность повышения точной дозировки до 1500 мг [11].

Результаты собственного клинического исследования влияния бепродона у пациентов, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации, показали, что при фиксированной дозе препарата 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии количество приступов сократилось в 2 раза ($p < 0,01$). У 47 (14%) больных количество приступов уменьшилось на 50% и более в группе пациентов, принимающих бепродон; а количество пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией сократилось с 71,88% до 29,6%. Бепродон к 12-й нед приводил к достоверному увеличению дней без приступов ($p < 0,05$). Наблюдалась незначительная положительная динамика изменения баллов при оценке качества жизни по шкале QOLIE-31 ($p = 0,1$).

Таким образом, исследование нанокапсулированных препаратов, в частности, нанофеназема и наномексидола на экспериментальных моделях эпилепсии, в том числе эпилептического статуса, показало эффективность и перспективность их применения. Одно из направлений решения проблемы лекарственной фармакорезистентности — дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику лекарственных средств с механизмами действия, направленными на новые «мишени» патологической эпилептической системы.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: Ламиктал в лечении больных эпилепсией. М.: АО «Буклет», 1994. 63 с.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: «Медицина». 2010.
3. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. In: Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow, 2013: 83–117.
4. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. WHO, 2001.
5. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М., 2007; 148 с.
6. Wolf P. Nosology of the epilepsies and its reflection in classification. Comprehensive Epileptology. Proceeding of the conference Saint Petersburg, 2011, May 23–25. Saint Petersburg, 2011: 181–189.
7. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother. 2006; 6(3): 397–406. PMID: 16533143 doi: 10.1586/14737175.6.3.397. 24.
8. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. J. Control. Release. 2012; 161: 264–273. PMID: 21872624 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.017.
9. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? Adv Drug Deliv Rev. 2014; 71: 2–14. doi:10.1016/j.addr.2013.08.008, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.008>.
10. Kreuter J., Swarbrick J., Boyalan J.C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York, 1994; 10: 165–190.
11. Toumi M., Bakhutashvili A., Miller. VLB-01 (Beprodone). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H. et al. Epilepsy Research. 2015; 111: 85–141. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001>. www.epires-journal.com/article/S0920-1211(15)00004-2/references
12. Воронина Т.А., Вихляев Ю.И. Спектр фармакологической активности феназема. В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных с психоневрологическими заболеваниями. Л.: Инст. им. Бехтерева, 1979: 5–14.
13. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. М.: Наука; 2007. 381 с.
14. Воронина Т.А., Разживина В.А., Аляутдин Р.Н. и др. Сборник тезисов докладов Международного форума по нанотехнологиям. М.: Rusnanotech, 2008.
15. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Часть 1. Гл. 14. М., 2012.
16. Ho J., Hsiang H.L., Wu C. et al. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. Epilepsia. 2009; 50 (1): 99–115. PMID: 18727680 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01767.x
17. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180: 1–4.
18. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М. и др. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3; 2: 34–44.
19. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А. и др. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний. Патент № 2469722 на изобретение. 2012.
20. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. и др. Электрофизиологические механизмы реализации противозепилептического действия бепродона. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7; 1: 8–20.
21. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н. и др. Новые биомолекулярные мишени для создания противозепилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7; 4: 59–66.
22. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D. et al. Intravenous tolerance of a nanoparticle-based formulation of doxorubicin in healthy rats. Toxicol. Lett. 2008; 178: 9–19.
23. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of Ps 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 1995; 41: 44–48.

Исследование нового лекарственного средства бепродона выявило возможности его применения при лечении в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных фокальных (парциальных) приступов с вторичной генерализацией или без у пациентов с эпилепсией.

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

References

1. Gusev E.I., Burd G.S. Epilepsy: Lamictal v lechenii bol'nykh epilepsiy. [Epilepsy: Lamictal in patients with epilepsy]. Moscow: AO «Buclet», 1994. 63 p. (in Russ.).
2. Karlov V.A. Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. [Epilepsy in children, adult men and women]. Moscow: «Meditsina». 2010. (in Russ.).
3. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. In: Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow, 2013: 83–117.
4. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. WHO, 2001.
5. Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachey. [Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Posobie dlya vrachey. Guidance for physicians]. Moscow, 2007; 148 p. (in Russ.).
6. Wolf P. Nosology of the epilepsies and its reflection in classification. Comprehensive Epileptology. Proceeding of the conference Saint Petersburg, 2011, May 23–25. Saint Petersburg, 2011: 181–189.
7. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother. 2006; 6(3): 397–406. PMID: 16533143 doi: 10.1586/14737175.6.3.397. 24.
8. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. J. Control. Release. 2012; 161: 264–273. PMID: 21872624 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.017.
9. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? Adv Drug Deliv Rev. 2014; 71: 2–14. PMID: 23981489 DOI: 10.1016/j.addr.2013.08.008.
10. Kreuter J., Swarbrick J., Boyalan J.C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York, 1994; 10: 165–190.
11. Toumi M., Bakhutashvili A., Miller. VLB-01 (Beprodone). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H. et al. Epilepsy Research. 2015; 111: 85–141. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001>.
12. Voronina T.A., Vihlyayev Yu.I. [Spectrum of pharmacological activity of phenazepam]. In: Malye trunkvilizatory v lechenii i reabilitatsii bol'nykh s psikhonevrologicheskimi zabollevaniyami [Small anxiolytics in treatment and rehabilitation of patients with psychoneurological diseases]. Leningrad: izd. inst. im. Bekhtereva, 1979; 5–14 (in Russ.).
13. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. Fenazepam. 25 let v meditsinskoy praktike [Phenazepam. 25 year in medical practice]. Moscow: «Nauka»; 2007. 381 p. (in Russ.).
14. Voronina T.A., Razzhivina V.A., Alyautdin R.N. et al. In: Sbornik tezisev dokladov mezhdunarodnogo foruma po nanotekhnologiyam. [Collected thesis of reports of international forum of nanotechnology]. Moscow: Rusnanotech; 2008. (in Russ.).
15. Voronina T.A., Nerobkova L.N. [Guidance for preclinical investigation of drugs: metrological instructions of pharmacological substances anticonvulsive activity. Part 1. Chapter 14]. Moscow; 2012 (in Russ.).
16. Ho J., Hsiang H.L., Wu C. et al. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. Epilepsia. 2009; 50 (1): 99–115. PMID: 18727680 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01767.x
17. Voronina T.A. [Antioxidant mexitol: basic neuropsychotrop effects and mechanism of action]. Farmateka. 2009; 180: 1–4 (in Russ.).
18. Avakyan G.G., Nerobkova L.N., Oleynikova O.M. et al. [Possibilities of valproat and antioxidant application in generalized seizures (clinic-experimental study)]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2011; 3; 2: 34–44. (in Russ.).
19. Avakyan G.N., Avakyan G.G., Voronina T. A. et al. [Pharmaceutical composition for prevention and therapy paroxysmal states]. Patent № 2469722. 2012 (in Russ.).
20. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Avakyan G.N. et al. [Electrophysiological mechanisms of berodual antiepileptic action]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2015; 7; 1: 8–20. (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.1.008-019.
21. Voronina T.A., Avakyan G.G., Nerobkova L.N. et al. [New biomolecular targets for creation antiepileptic drugs]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2015; 7; 4: 59–66. (in Russ.).
22. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D. et al. Intravenous tolerance of a nanoparticle-based formulation of doxorubicin in healthy rats. Toxicol. Lett. 2008; 178: 9–19.
23. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of Ps 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 1995; 41: 44–48.

24. Басел А.А., Петров В.Е., Балабаньян В.Ю. и др. Транспорт прозерина в головной мозг при помощи поли(бутил)дианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом-80. *Росс. мед. журнал.* 2006; 4: 28–32.
25. Alyautdin R.N., Petrov V.E., Langer K et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with Ps80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm. Res.* 1997; 14: 325–328. PMID: 9098875.
26. Kurakhmaeva K.B., Djindjikhshvil I.A., Petrov V.E. et al Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Drug Target.* 2009; 17: 564–574. PMID: 19694610 DOI: 10.1080/10611860903112842.
27. Балабаньян В.Ю., Ульянов А.М., Елизарова О.С. и др. Направленный транспорт низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека с использованием полимерных наночастиц через гематоэнцефалический барьер. *Росс. химич. журнал* 2012; 6; 3–4: 67–76.

24. Basel A.A., Petrov V.E., Balabanyan V.Yu. et al. [Prozerin transport to the brain with polybutylcyanoacrylate nanoparticles Ps80-coated]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 4: 28–32 (in Russ.).
25. Alyautdin R.N., Petrov V.E., Langer K et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with Ps80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm. Res.* 1997; 14: 325–328. PMID: 9098875.
26. Kurakhmaeva K.B., Djindjikhshvil I.A., Petrov V.E. et al Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Drug Target.* 2009; 17: 564–574. PMID: 19694610 DOI: 10.1080/10611860903112842.
27. Balabanyan V.Yu., Ulyanov A.M., Elizarova O.S. et al. [Directed transport recombinant human erythropoietin with polymer nanoparticles across blood-brain barrier]. *Rossiyskiy Khimicheskiy zhurnal.* 2012; 6; 3–4: 67–76. (in Russ.).

Информация об авторах: Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru;
Воронина Т.А. – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, рук. лаб. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;
Литвинова С.А. – к.б.н., вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;
Неробкова Л.Н. – к.б.н., ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;
Балабаньян В.Ю. – д. фарм. н., доц. каф. фармацевтической технологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
Никонова А.А. – асс. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
Авакян Г. Н. – д.м.н., засл. деятель науки РФ, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Information about the authors: Georgiy G. Avakyan, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovityanova, 1. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru;
Tat'yana A. Voronina, D. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Psychophysiology, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia;
Svetlana A. Litvinova, PhD, Leading Researcher, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia;
Lyubov' N. Nerobkova, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia;
Vadim Yu. Balabanyan, D.Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
Anastasiya A. Nikonova, assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.
Gagik N. Avakyan, D. Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях

М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, А.А. Шабалина, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. У пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) гемореологические нарушения ведут к развитию и/или прогрессированию цереброваскулярной патологии. Проведение адекватной профилактики тромботических осложнений снижает риск развития сосудистых заболеваний головного мозга.

Цель исследования. Оценка влияния дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на показатели агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также морфофункциональные свойства эритроцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) на фоне МПЗ.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с различными формами ЦВЗ на фоне Rh-негативных МПЗ: у 20 пациентов в группе исследования в качестве профилактики цереброваскулярных тромботических осложнений был назначен дипиридамола, 20 пациентов принимали препараты АСК. Средний возраст обследованных больных составил 44,6 лет [35; 58,5]. Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованиями проводились: нейровизуализационное исследование вещества головного мозга; анализ коагулограммы; исследование агрегационных характеристик тромбоцитов, реологических характеристик эритроцитов.

Результаты. За период наблюдения (медиана – 6,3 мес) ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования цереброваскулярной патологии в виде развития острых нарушений мозгового кровообращения. По данным агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих АСК и дипиридамола, не выявлено. Также продемонстрирован сопоставимый эффект от приема АСК и дипиридамола на функциональные свойства эритроцитов.

Заключение. По результатам проведенного исследования терапевтический эффект дипиридамола в отношении ЦВЗ представляется сопоставимым с таковым у АСК, что позволяет рекомендовать включение дипиридамола в алгоритм ведения пациентов с Rh-негативными МПЗ при сопутствующих ограничениях к приему других антиагрегантных препаратов.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, миелопролиферативные заболевания, дипиридамола, ацетилсалициловая кислота, функция эндотелия, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость эритроцитов.

Для цитирования: Танашян М.М., Кузнецова П.И., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 23–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.3

Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders

Marine M. Tanashyan, Polina I. Kuznetsova, Alla A. Shabalina, Anton A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Hemorheological abnormalities in patients with Ph-negative myeloproliferative disorders (MPD) may lead to the development and/or progression of cerebrovascular pathology. Adequate preventive therapy in such cases lowers the risk of cerebral thrombotic complications.

Objective. Evaluation of the effect of dipyridamole and acetylsalicylic acid (ASA) on platelet and erythrocyte aggregation, as well as morphofunctional properties of erythrocytes in patients with cerebrovascular disease (CVD) on the background of MPD.

Materials and methods. The study comprised 40 patients with various forms of CVD and Ph-negative MPD: 20 patients received dipyridamole, 20 – ASA for prevention of cerebral thrombotic complications. Mean study age was 44.6 years [35; 58.5]. A thorough clinical and neurological examination was performed, as well as neuroimaging studies, coagulation tests, analysis of platelet aggregation and rheological properties of erythrocytes.

Results. Within the observation period (median – 6.3 months) no acute cerebrovascular events in both groups were observed. Platelet aggregation (induced by ADP or adrenaline) was similar in both groups. Dipyridamole and ASA were also similar in their effect on functional properties of erythrocytes.

Conclusion. Our findings suggest that the therapeutic effect of dipyridamole concerning CVD is similar to that of ASA. Dipyridamole can be recommended for use in patients with Ph-negative MPD if other antiplatelet agents are contraindicated.

Keywords: cerebrovascular pathology, myeloproliferative disorders, dipyridamole, acetylsalicylic acid, endothelial function, platelet and erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability.

For citation: Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Raskurazhev A.A. [Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(3): 23–28.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.3

Введение

Тромбоз и его последствия по-прежнему остаются одной из актуальных и трудно решаемых задач в современном здравоохранении. Тромбообразование в системе магистральных сосудов головы, а также на уровне микроциркуляторного русла играет ключевую роль в патогенезе развития и прогрессирования острых и хронических cerebrovasкулярных заболеваний (ЦВЗ). Одна из причин изменений реологических свойств крови и формирования протромбогенного потенциала – миелопролиферативные заболевания (МПЗ). Это патология крови – клональное заболевание, возникающее на уровне стволовой кроветворной клетки. МПЗ характеризуются пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки и сопровождаются изменением показателей периферической крови. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. к МПЗ относят несколько нозологических форм. Внутри этой группы болезней выделяют хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), при котором присутствует патогномоничный специфический маркер – филадельфийская хромосома (Ph) –

и заболевания, не ассоциированные с филадельфийской хромосомой (Ph-негативные) [1]. Классическими распространенными Ph-негативными МПЗ являются истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) [2].

К редким формам Ph-негативных МПЗ относятся «хроническое миелопролиферативное заболевание – неклассифицируемое» (ХМПЗн), хронический эозинофильный лейкоз, болезнь тучных клеток (мастоцитоз), хронический нейтрофильный лейкоцитоз. Данная работа посвящена изучению ИП, ЭТ и ПМФ как наиболее распространенных типов МПЗ, связанных с высоким риском тромботических осложнений [3] (рис. 1).

Основные причины смертности среди пациентов с МПЗ – это артериальные и венозные тромбозы различной локализации, трансформация в миелофиброз или острый миелоидный лейкоз [4].

В структуре патогенеза тромбообразования при МПЗ большое значение имеют такие факторы риска, как возраст,

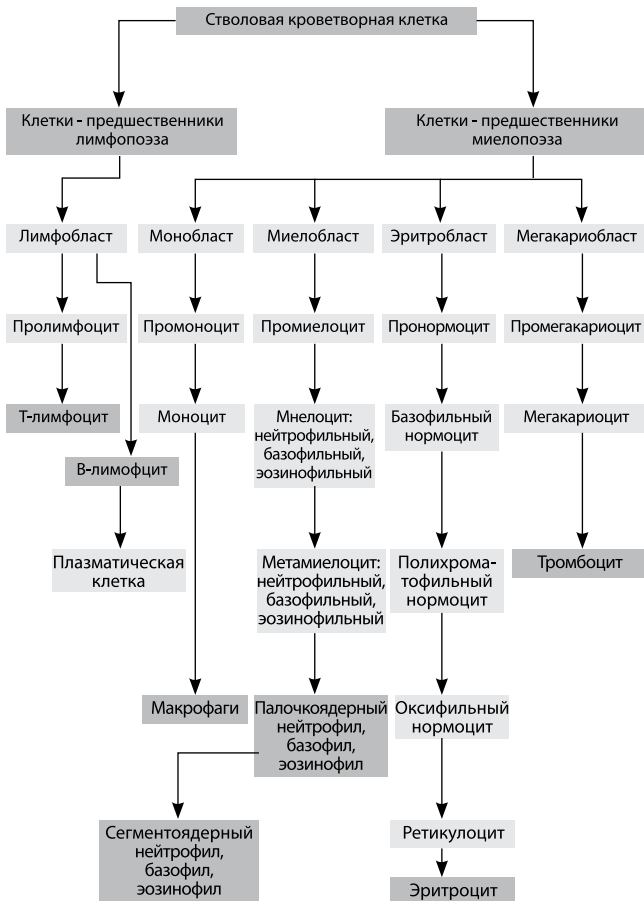


Рис. 1. Схема гемопоэза

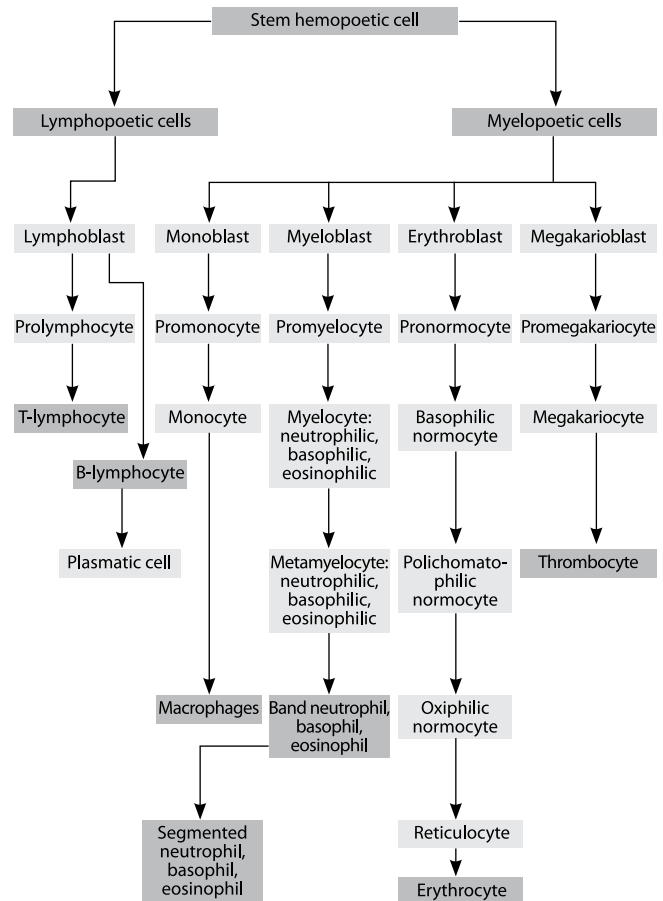


Fig. 1. Hemopoiesis diagram

тромбозы в анамнезе, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, гепатоспленомегалия, наличие которых существенно увеличивает риск тромбозов в течение болезни [5]. Отклонения в гемограмме при МПЗ заключаются не только в изменении количества форменных элементов крови в результате продукции патологического клона, но и в изменении их качества. Особенностью протромботического состояния крови является экспрессия прокоагулянтных и протеолитических ферментов крови, секреция воспалительных цитокинов и молекул адгезии. Наряду с морфологическими и функциональными изменениями клеток крови также изменяется эндотелий, повреждаемый провоспалительными цитокинами [6, 7].

Говоря о прокоагулянтном состоянии крови, необходимо упомянуть о лейкоцитах, в частности, нейтрофилах, которые фенотипически изменены в результате общих функциональных отклонений на фоне МПЗ. Нейтрофилы играют одну из ключевых ролей в воспалительной реакции и активации коагуляционного каскада крови [8]: высвобождение протеолитических ферментов (эластазы и катепсина G), экспрессия CD11 на их поверхности активировав тромбоциты, переводя их в активное состояние, а в дальнейшем происходит адгезия лейкоцитов с тромбоцитами и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарного агрегата [9]. По последним данным, прием антиагрегантов (АСК, дипиридамола) может ингибировать взаимодействие между лейкоцитами, нейтрофилами и тромбоцитами [10]. В настоящий момент продолжаются исследования влияния мутации V617F в гене *JAK2* на прогноз в отношении развития тромбозов [11].

Пациентам с низким уровнем риска возникновения тромботических осложнений рекомендовано проводить гемоксфузию и прием антиагрегантов, для пациентов с высоким риском рекомендовано назначение циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, интерфероны). Для эффективной тактики ведения пациентов основной задачей является отнесение пациента в ту или иную группу риска тромботических осложнений, так как порой это единственное клинически значимое проявление МПЗ.

Известно, что наряду с тромботическими осложнениями миелопролиферации при развитии экстремально высокого уровня тромбоцитов (более $1200-1500 \times 10^9/\text{л}$) возрастает риск развития геморрагических осложнений в 10 раз. Это в основном самопроизвольно появляющиеся экхимозы на коже, носовые кровотечения, меноррагия, кровоточивость десен, но в особенности – желудочно-кишечные кровотечения [12]. Подобная ситуация существенно ограничивает применение АСК у данной категории больных, поскольку известны побочные действия, ассоциированные с увеличением риска такого рода геморрагических осложнений [13]. В связи с этим возникает необходимость поиска других препаратов или комбинаций, обеспечивающих надежную защиту от тромбообразования и профилактики острой и хронической цереброваскулярной патологии [14]. Одним из таких препаратов, зарекомендовавших себя в качестве антитромбоцитарного агента, является дипиридамола, механизм действия которого заключается в ингибировании фосфодиэстеразы тромбоцитов, а также потенциации антитромбоцитарного действия простаглицлина [15]. Следует обратить внимание на клинические исследования, посвященные эффективности дипиридамола в профилактике цереброваскулярных событий. Согласно метаанализу [16] относительный риск ишемического инсульта был сни-

жен у пациентов на монотерапии дипиридамолом на 18% (по сравнению с плацебо), а у пациентов на комбинированной терапии препаратами АСК и дипиридамола – на 22% (по сравнению с монотерапией АСК).

Ранее нами было подтверждено антиагрегантное действие различных дозировок дипиридамола (75 мг/сут и 225 мг/сут) у пациентов с хроническими ЦВЗ, а также продемонстрировано благоприятное действие препарата на основные клинические проявления этих заболеваний [17]. Вместе с тем использование этого антиагрегантного препарата у пациентов с цереброваскулярной патологией, развившейся на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний, не описано. В связи с этим **целью работы** явилась оценка влияния дипиридамола и АСК на показатели агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также морфофункциональные свойства эритроцитов у подобной когорты больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациентов с различными формами ЦВЗ (как начальными проявлениями без видимых изменений мозга, так и со стойкой неврологической симптоматикой, сопровождавшиеся очаговым поражением вещества мозга) на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (диагноз МПЗ был установлен согласно критериям ВОЗ 2008 г. и верифицирован в Гематологическом научном центре): у 20 пациентов в группе исследования в качестве профилактики цереброваскулярных тромботических осложнений был назначен дипиридамола 225 мг/сут, 20 пациентов принимали АСК 100 мг/сут. Соотношение мужчин и женщин 1:3. Средний возраст обследованных больных составил 44,6 лет [35; 58,5] (от 20 до 58). Наряду с общеклиническим и неврологическим обследованием проводились: нейровизуализационное исследование (магнитно-резонансная томография – МРТ) вещества головного мозга; анализ коагулограммы; исследование агрегационных характеристик тромбоцитов (определялась с индукторами АДФ [АТ-АДФ] и адреналин [АТ-Адр]); исследование реологических характеристик эритроцитов: скорость полной дезагрегации (γ -dis) и деформируемость эритроцитов (DI_{max}), амплитуда агрегации (размер агрегатов), время образования монетных столбиков (Tf), время образования трехмерных агрегатов (Ts), индекс агрегации эритроцитов (AI). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано информированное согласие. Статистическая обработка данных проводилась в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). В работе использовались следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна-Уитни, описательная статистика (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

Все пациенты в группе исследования принимали соответствующий антиагрегантный препарат в течение по крайней мере 6 мес (медиана составила 6,3 мес [5,4; 7,5]). За этот период наблюдения ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования цереброваскулярной патологии в виде развития острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время на фоне антитромбоцитарной терапии была отмечена отчетливая положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности цефалгического синдрома (как одного из основных неврологических проявлений ЦВЗ).

Таблица 1. Агрегация тромбоцитов в группе пациентов, принимавших дипиридамола или АСК

Агрегация тромбоцитов	Дипиридамола (n=20)	АСК (n=20)	p
Под влиянием адреналина (%)	31 [14; 36]	18 [11; 35]	0,27
Под влиянием АДФ (%)	29 [27; 34]	26 [15; 42]	0,35

Table 1. Platelet aggregation in patients receiving dipyridamole or acetylsalicylic acid

Platelet aggregation	Dipyridamole (n=20)	ASA (n=20)	p
Adrenaline-induced (%)	31 [14; 36]	18 [11; 35]	0,27
ADP-induced (%)	29 [27; 34]	26 [15; 42]	0,35

Таблица 2. Показатели деформируемости эритроцитов в группе пациентов, принимавших дипиридамола или АСК

Показатель	Дипиридамола	АСК	p	Норма
Деформируемость эритроцитов, индекс	0,45 [0,44; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	0,03	0,52–0,55
Амплитуда агрегации (размер агрегатов)	9,5 [7,5; 11,4]	9,34 [7,5; 11,3]	0,8	7–10
Время образования монетных столбиков (Tf), сек.	3,65 [2,4; 7,1]	0,7	2,5–7	
Время образования трехмерных агрегатов (Ts), сек.	26,7 [11,1; 34,8]	21,5 [16,7; 33,4]	0,7	18–50
Индекс агрегации (Ai)	40,1 [23,7; 70,1]	51,1 [37,6; 60,9]	0,69	–
Прочность агрегатов, сек	100 [80; 180]	100 [100; 142,5]	0,61	79–110

Table 2. Erythrocyte deformability parameters in patients receiving either dipyridamole or ASA

Parameter	Dipyridamole	ASA	p	Reference values
Erythrocyte deformity index	0,45 [0,44; 0,48]	0,49 [0,46; 0,54]	0,03	0,52–0,55
Aggregation amplitude	9,5 [7,5; 11,4]	9,34 [7,5; 11,3]	0,8	7–10
Time of rouleaux formation (Tf), sec.	3,65 [2,4; 7,1]	0,7	2,5–7	
Time of 3d aggregates formation (Ts), sec.	26,7 [11,1; 34,8]	21,5 [16,7; 33,4]	0,7	18–50
Aggregation index (Ai)	40,1 [23,7; 70,1]	51,1 [37,6; 60,9]	0,69	–
Aggregates durability, sec.	100 [80; 180]	100 [100; 142,5]	0,61	79–110

Динамика клинических проявлений сопровождалась изменениями лабораторных показателей. Так, по данным агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих АСК и дипиридамола, не выявлено. В группе дипиридамола медиана значения агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина составила 31% [14; 36], под влиянием АДФ – 29% [27; 34]. В группе пациентов, принимающих АСК, медиана значения агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина составила 18% [11; 35], под влиянием АДФ – 26% [15; 42]. Статистически достоверной разницы снижения агрегационных свойств тромбоцитов в обеих группах получено не было (p=0,27 и p=0,35 соответственно) (табл. 1). Указанное наблюдение свидетельствует об адекватности и сопоставимости антиагрегантного эффекта на фоне приема как АСК, так и дипиридамола.

Оценка морфофункциональных свойств эритроцитов продемонстрировала в большинстве случаев сопоставимые между группами изменения (табл. 2). Амплитуда агрегации, не выходя за пределы референтных значений, практически не отличалась в группе пациентов, принимавших дипиридамола, по сравнению с АСК (9,5 [7,5; 11,4] и 9,34 [7,5; 11,3] соответственно). Отмечалась тенденция к удлинению как времени образования трехмерных агрегатов, так и времени образования монетных столбиков в группе дипиридамола, по сравнению с пациентами, принимавшими АСК (4,9 с [1,3; 6,4], 26,7 с [11,1; 34,8] и 3 с [2,4; 7,1], 21,5 с [16,7; 33,4] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости. Индекс деформируемости эритроцитов оказался снижен по сравнению с референтными значениями в обеих группах, причем у пациентов, принимавших дипиридамола, в большей степени, чем в группе АСК (p=0,03).

Различия в показателях коагулограммы между группами пациентов, принимающих дипиридамола и АСК, получены не были.

Обсуждение

Основное осложнение миелолипролиферативных заболеваний – артериальные и венозные тромбозы, что определяет клинику и тяжесть течения основного заболевания. Исследования в области профилактики тромбоцистических осложнений актуальны еще и потому, что данная группа пациентов – это молодое, трудоспособное население страны, что также затрагивает и экономические аспекты данной проблематики. Многие пациенты с МПЗ «асимптомны» и выявляемые у них изменения в клиническом анализе крови – зачастую находка при профилактических осмотрах, а «симптомные» пациенты, по данным различных авторов, дебютируют в 40% случаев с различного рода тромбозов артериальной и венозной сети в самых разных локализациях. Тромбоз магистральных артерий головы приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (чаще к ТИА), тромбозы коронарных артерий ведут к развитию инфаркта миокарда, тромбоз периферических артерий любой локализации ведет к соответствующей клинической картине [18].

Вторая категория – это венозные тромбозы, включающие в себя тромбозы глубоких вен голени, тромбозомболию легочной артерии и тромбозы церебральных венозных синусов, а также тромбозы портальной системы и селезеночных вен [19]. Третья и самая часто встречающаяся группа – это

нарушения в системе микроциркуляторного русла. Протромбогенное состояние эндотелия в сочетании с функционально измененными и активированными тромбоцитами, высоким гематокритом, повышенной вязкостью крови приводит к формированию тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов и тромбозу мелких сосудов. Возникающая при этом диффузная ишемия тканей клинически проявляется мигреноподобными головными болями, зрительными нарушениями (транзиторная монокулярная слепота, снижение остроты зрения, скотомы), болью в груди, эритромелалгией, астеническими жалобами, головокружением, парестезиями [20]. Наличие миелопролиферативного заболевания у лиц женского пола сопровождается повышением риска (до 36%) самопроизвольного прерывания беременности в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока по сравнению с 15% в популяции [21]. Такая распространенность тромботических осложнений обуславливает чрезвычайную актуальность антитромботической терапии на ранних этапах постановки диагноза МПЗ. Поиск рациональной антитромботической терапии связан не только с достижением баланса «минимальная доза – максимальный эффект», но и снижением риска побочных эффектов.

Как уже было сказано выше, пациенты с миелопролиферативными заболеваниями зачастую имеют парадоксальный риск кровотечений, особенно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), такая ситуация существенно ограничивает прием аспирина. По результатам проведенного нами исследования, антитромботический эффект дипиридамола сопоставим с АСК. Надежное ингибирование агрегации тромбоцитов сопоставимо как в группе, принимавшей АСК, так и в группе, принимавшей дипиридамола. Показано, что процент агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ был существенно ниже референтных

значений в обеих группах, что говорит об эффективности проводимой терапии. Вместе с тем необходимо отметить весомое отличие дипиридамола от АСК – это отсутствие пагубного влияния на слизистую желудка, что существенно облегчает поиск и выбор препарата, способного адекватно предотвращать тромботические осложнения, не опасаясь развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Известно, что одним из важных компонентов патогенеза тромбообразования при МПЗ являются изменения реологических характеристик эритроцитов. Так, выраженное снижение деформируемости эритроцитов и увеличение прочности агрегатов ведет к тромбообразованию на уровне микроциркуляторного русла и развитию изменений в сосудистом русле по типу гемореологической микроокклюзии [22]. Указанные нарушения проявляются особенностями течения заболевания у пациентов с МПЗ и нередко реализуются в цереброваскулярную патологию. Описанные ранее гемореологические эффекты дипиридамола у больных с хроническими ЦВЗ (антиагрегантное действие, увеличение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки) [23] позволили предположить расширение их действия у пациентов с МПЗ.

По результатам проведенного исследования терапевтический эффект дипиридамола в отношении ЦВЗ представляется сопоставимым с таковым у АСК, что позволяет рекомендовать включение дипиридамола в алгоритм ведения пациентов с Rh-негативными МПЗ при сопутствующих ограничениях к приему других антиагрегантных препаратов.

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

Список литературы

1. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T. et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac Journal Cancer Prev.* 2015; 16(12): 5013–8. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013. PMID: 26163633.
2. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer.* 2009; 115(9): 3842–3847 DOI: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.
3. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(33): 8520–30. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.9316. PMID: 16293880.
4. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Bellosillo B. et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006; 108(11): 3598. DOI: 10.1038/sj.leu.2404693. PMID: 17519959.
5. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D., et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal Hematol Oncology.* 2016; 9: 18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
6. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006; 91(2): 169–175. PMID: 16461300.
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol.* 2007; 35(5): 702–711. PMID: 17577920.
8. Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol.* 2005; 42(4): 239–247. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.023.
9. Marchetti M., Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36(3–4): 148–159. DOI: 10.1159/000175153. PMID: 19176988.

References

1. Duangnapasatit B., Rattarittamrong E., Rattanathammethee T. et al. Clinical Manifestations and Risk Factors for Complications of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac Journal Cancer Prev.* 2015; 16(12): 5013–8. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.12.5013. PMID: 26163633.
2. Tefferi A., Thiele J., Vardiman J.W. The 2008 World Health Organization Classification System for Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer.* 2009; 115(9): 3842–3847 DOI: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.
3. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(33): 8520–30. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.9316. PMID: 16293880.
4. Alvarez-Larran A., Cervantes F., Bellosillo B. et al. Essential Thrombocythemia in Young Individuals: Frequency and Risk Factors for Vascular Events and Evolution to Myelofibrosis in 126 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006; 108(11): 3598. DOI: 10.1038/sj.leu.2404693. PMID: 17519959.
5. Kaifia A., Kirschner M., Wolf D., et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *Journal Hematol Oncology.* 2016; 9: 18. doi: 10.1186/s13045-016-0242-9.
6. Arellano-Rodrigo E., Alvarez-Larrán A., Reverter J.C. et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica.* 2006; 91(2): 169–175. PMID: 16461300.
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol.* 2007; 35(5): 702–711. PMID: 17577920.
8. Falanga A., Marchetti M., Barbui T., Smith C.W. Pathogenesis of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: the role of neutrophils. *Semin Hematol.* 2005; 42(4): 239–247. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.023.
9. Marchetti M., Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008; 36(3–4): 148–159. DOI: 10.1159/000175153. PMID: 19176988.

10. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005; 33(5): 523–530. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.01.015. PMID: 15850829.
11. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009; 94(5): 733–737. DOI: 10.3324/haematol.13869. PMID: 19336736.
12. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012; 120(7): 1409–1411. DOI: 10.1182/blood-2012-04-424911.
13. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1183>.
14. Tanashyan M., Kuznetsova P., Shabalina A. et al. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovascular diseases extra.* 2016; 6(3): 66–70. DOI: 10.1159/000448597. PMID: 27598581.
15. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. PMID: 18174451.
16. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Bousser M.G. et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005; 36(1): 162–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000149621.95215.ea.
17. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамо́л в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни.* 2012; 3: 27–30.
18. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology.* 1993; 43: 1107–10. PMID: 8170552.
19. Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. Should a platelet limit of 600x10⁹/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br Journal Haematology.* 1998; 100: 15–23. PMID: 9450785.
20. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets.* 2006; 17: 528–44. DOI: 10.1080/09537100600758677. PMID: 17127481.
21. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br Journal Haematology.* 2005; 129: 293–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x. PMID: 15842653.
22. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014; 8(2): 41–45.
23. Танашян М.М., Домашенко М.А. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни.* 2005; 3: 8–11.
10. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2005;33(5):523-530. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.01.015. PMID: 15850829.
11. De Stefano V., Za T., Rossi E. et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2009; 94(5): 733–737. DOI: 10.3324/haematol.13869. PMID: 19336736.
12. Campbell P.J., MacLean C., Beer P.A. et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012; 120(7): 1409–1411. DOI: 10.1182/blood-2012-04-424911.
13. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000; 321(7270): 1183–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7270.1183>.
14. Tanashyan M., Kuznetsova P., Shabalina A. et al. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovascular diseases extra.* 2016; 6(3): 66–70. DOI: 10.1159/000448597. PMID: 27598581.
15. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226. PMID: 18174451.
16. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Bousser M.G. et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005; 36(1): 162–8. DOI: 10.1161/01.STR.0000149621.95215.ea.
17. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Dipiridamol in the complex therapy of chronic cerebrovascular disease]. *Nervnye bolezni.* 2012; 3: 27–30 (in Russ.).
18. Michiels J.J., Koudstaal P.J., Mulder A.H. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology.* 1993; 43: 1107–10. PMID: 8170552.
19. Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. Should a platelet limit of 600x10⁹/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br Journal Haematology.* 1998; 100: 15–23. PMID: 9450785-
20. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets.* 2006; 17: 528–44. DOI: 10.1080/09537100600758677. PMID: 17127481.
21. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br Journal Haematology.* 2005; 129: 293–306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05400.x. PMID: 15842653.
22. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V. et al. [Myeloproliferative diseases and ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014; 8(2): 41–45 (in Russ.).
23. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Kurantil in patients with chronic cerebrovascular disease]. *Nervnye bolezni.* 2005; 3: 8–11 (in Russ.).

Информация об авторах: Раскуражев Антон Алексеевич – к.м.н., науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: rasckey@live.com;
Танашян М.М. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кузнецова П.И. – врач-невролог 1-го неврол. отд., ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шабалина А.А. – к.м.н., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Anton A. Raskurazhev, PhD, Researcher at the 1st neurological department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: rasckey@live.com;
Marine M. Tanashyan, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific Research Work, Head of the 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Polina I. Kuznetsova, Neurologist, 1st Neurological Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alla A. Shabalina, PhD, Head of Laboratory Diagnostics Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом

М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В последние годы особое внимание привлекают возрастные и гендерные аспекты патогенеза нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования – изучение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование включено 25 мужчин (средний возраст 53 [45; 57]) с атеротромботическим инсультом в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики. Лабораторное исследование наряду с общеклиническими анализами крови и мочи включало определение показателей липидного, углеводного обмена и андрогенного статуса. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeulen (норма 225 пмоль/л или более). Уровни лютеинизирующего гормона (норма 2,5–11,0 ЕД/л) (для исключения первичного гипогонадизма), тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 73–206 пмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе. Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л. Группу сравнения составили 14 пациентов (средний возраст Me 55 [49; 59]) с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без лабораторных признаков нарушений липидного и углеводного обмена и возрастного гипогонадизма.

Результаты. Лабораторные признаки андрогенного дефицита выявлены у 72% пациентов с атеротромботическим инсультом. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ($r=0,514$, $p=0,008$) и злоупотреблением алкоголем ($r=0,535$, $p=0,033$). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ($r=-0,442$, $p=0,022$). Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и метаболического синдрома. Статистически значимой корреляции приобретенного гипогонадизма с уровнем липидов крови не выявлено.

Заключение. У мужчин (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) с атеротромботическим инсультом лабораторные признаки приобретенного дефицита андрогенов выявлены в 72%, при этом наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона наблюдались при наличии у пациентов синдрома множественных метаболических нарушений.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, общий и свободный тестостерон.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4

The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke

Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Moskvicheva, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Last years special attention is paid to the age-related and gender aspects of pathogenesis of cerebrovascular disease.

Objective. To investigate the androgenic status in men with atherothrombotic stroke.

Materials and methods. There were 25 men, involved in our study (mean age 53 [45; 57]) with atherothrombotic stroke in carotid system, who were observed for the initial 48 hours since the development of neurological symptoms. The laboratory study included the estimation of blood lipid profile, carbohydrate metabolism and androgenic status beside the general blood analysis and clinical urine examination. The level of free testosterone was determined by the calculation method using a nomogram according to Vermeulen (normal range 225 pmol/l or more). The levels of luteinizing hormone (normal range 2,5–11,0 U/l) (for exclusion primary hypogonadizme), the levels of testosterone (normal range 11,0–33,3 nM) and estradiol (normal range 73–206 pmol/l) were determined on an automatic chemiluminescent analyzer. Hypogonadizme was diagnosed by the level of total testosterone <12 nM or the level of free testosterone <225 pmol/l. The 14 patients (mean age 55 [49; 59]) with a chronic cerebrovascular insufficiency and without laboratory signs of lipid storage disease and carbohydrate metabolism disorder or age-related hypogonadizme composed a comparison group.

Results. The laboratory signs of androgen deficiency were detected by 72% patients with atherothrombotic stroke. Correlation link was established between androgenic deficit (total testosterone not less than 12 nM), diabetes mellitus type II ($r=0,514$, $p=0,008$) and alcohol overuse ($r=0,535$, $p=0,033$). A negative correlation relationship was established between the level of free testosterone and the body-weight index ($r=-0,442$, $p=0,022$). The lowest levels of total and free testosterone, Me 7.2 [4.2; 9.8] nM and 135 [59; 181] pmol/l respectively, were observed in a group of patients with a combination of atherothrombotic stroke and metabolic syndrome. There was no statistically significant correlation of acquired hypogonadism and blood lipid levels.

Conclusion. The laboratory signs of acquired androgenic deficit were revealed in 72% of men (mean age 53.0 [45; 57]) with atherothrombotic stroke. The lowest values of total and free testosterone were observed in patients with the syndrome of multiple metabolic disorders.

Keywords: *atherothrombotic stroke, total and free testosterone.*

For citation: Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. [The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 29–35.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4

Введение

В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин составляет 430 899 случаев, у женщин – 509 590 [1], средняя продолжительность жизни мужчин – 67 лет, женщин – 77,3 лет [2].

В последние годы особое внимание привлекают возрастные и гендерные аспекты патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) [3, 4]. Большинство из общепризнанных факторов риска развития НМК (артериальная гипертензия – АГ, возраст, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение) являются общими для мужчин и женщин [3]. Однако у женщин, учитывая их репродуктивный статус, отмечается иная, чем у мужчин, частота встречаемости и значимость факторов риска [5]. Результаты клинических исследований позволили установить, что позитивное влияние эстрогенов у женщин заключается в увеличении сердечного выброса, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), фибринолитического потенциала крови, снижении общего периферического сопротивления сосудов, уменьшении образования тромбосана А₂, активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы крови, окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [6,7].

Существует мнение, что беременность снижает риск развития атеросклероза (АС) [8]. По данным исследования NHANES III, частота АГ у женщин в возрасте 55–56 лет составляет 46–53%, в возрасте старше 65 лет – 68% [9]. Наступление ранней менопаузы, естественной или связанной с хирургическим вмешательством, прием оральных контрацептивов, метаболические нарушения при беременности и родах, позднее наступление беременности, ее искусственное прерывание значительно увеличивают риск развития НМК [10].

С одной стороны, в постменопаузе у женщин чаще развивается АС, АГ, нарушения липидного, углеводного и жирового обмена, нарушения гемостаза. С другой стороны, высокое содержание эстрогенов как у женщин, так и у мужчин приводит к повышению уровня триглицеридов (ТГ), высокочувствительного С-реактивного белка, протромбина и снижению уровня антипротромбина III [11,12].

Процесс возрастных изменений андрогенного статуса у мужчин сопровождается снижением уровня тестостерона. По данным Массачусетского исследования, проведенного у мужчин пожилого возраста, уровень общего тестостерона начинает снижаться с 50–55 лет на 0,8–1,6% в год. Известно, что физиологические эффекты тестостерона в значительной степени определяются его биологически активной свободной фракцией, и, следовательно, развитие клинических проявлений андрогенного дефицита связано со снижением именно свободного тестостерона. Существенный вклад в уменьшение уровня биологически активной фракции тестостерона вносит глобулин, связывающий половые стероиды, уровень которого увеличивается с возрастом [13].

В 2005 г. Международным обществом по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male – ISSAM) предложен термин «возрастной гипогонадизм» [14]. Частота гипогонадизма среди мужчин в возрасте 40–49 лет составляет 8%, 50–59 лет – 29%, 60–69 лет – 44% и старше 70 лет – 70% и более [15].

Была изучена взаимосвязь между уровнем половых гормонов и прогрессированием атеросклероза у 195 мужчин, которым проводились повторное, с интервалом в четыре года, дуплексное сканирование артерий головного мозга. Установлено, что при снижении уровня тестостерона и повышении уровня эстрадиола увеличивается толщина «интима-медиа» сонных артерий. Выявленные изменения не зависят от антропометрических показателей, АД, уровня холестерина, курения, наличия сахарного диабета [16].

Обнаружена взаимосвязь между АГ и низким уровнем тестостерона. У мужчин с уровнем систолического АД более 140 и диастолического АД – более 90 мм рт. ст. установлено уменьшение содержания как общего, так и свободного тестостерона [17]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между низким уровнем тестостерона и НМК [18,19].

Цель настоящего исследования – изучение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом.

Материалы и методы

В исследование включено 25 мужчин с атеротромботическим инсультом в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики.

Основными критериями включения в исследование являлись: документированный атеротромботический инсульт в артериях каротидной системы, сроки поступления – первые 48 ч с момента развития неврологической симптоматики, мужской пол, возраст от 35 до 65 лет, письменное информированное согласие пациентов или их родственников на обследование. Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа, острый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, постоянная электрокардиостимуляция, декомпенсированная почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность III–IV ФК, онкологические заболевания, врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, приобретенный первичный гипогонадизм, заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона, операции на органах малого таза.

Группу сравнения составили 14 пациентов (средний возраст $M \pm SD$ 55 [49; 59]) с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без лабораторных признаков нарушений липидного и углеводного обмена и возрастного гипогонадизма.

Выраженность неврологического дефицита у больных с инсультом оценивалась при помощи шкалы инсульта На-

циональных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).

Характер и локализацию очаговых изменений мозга определяли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая режим диффузионно-взвешенных изображений (Magnetom Symphony и Magnetom Avanto, "Siemens AG", 1,5Т), или компьютерной томографии (КТ). Цветовое дуплексное исследование артерий головного мозга проводили по общепринятой методике на приборах Logiq 9 ("GE") и iU 33 ("Phillips"). Степень стеноза сонных артерий определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists). Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппарате iU 22 ("Phillips").

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей. Определялись рост (м), масса тела (кг), длина окружности талии (см), индекс массы тела. Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела (в килограммах)/рост (в м)².

Лабораторное исследование наряду с общеклиническими анализами крови и мочи включало определение показателей липидного, углеводного обмена и андрогенного статуса. Содержание липидов и глюкозы крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30. Состояние углеводного обмена оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (2013). За норму принимали уровень глюкозы плазмы натощак менее 5,6 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой – менее 7,8 ммоль/л. Диагноз сахарного диабета устанавливали при уровне глюкозы натощак 6,1 ммоль/л или более, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 11,1 ммоль/л или более. Всем пациентам с уровнем глюкозы при поступлении менее 6,1 ммоль/л проводилось исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом с использованием номограммы по Vermeulen (норма 225 пмоль/л или более).

Уровни лютеинизирующего гормона (норма 2,5–11,0 ЕД./л) (для исключения первичного гипогонадизма), тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) и эстрадиола (норма 73–206 пмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе "Vitros" ("Johnson and Johnson", Великобритания).

Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л или свободного тестостерона менее 225 пмоль/л.

Из числа мужчин с атеротромботическим инсультом и андрогенным дефицитом была выделена группа пациентов с синдромом множественных метаболических нарушений. Основным критерием синдрома считается ожирение (длина окружности талии более 94 см у мужчин). Дополнительными признаками являются артериальная гипертензия (АД 130/85 мм рт. ст. или выше; уровень глюкозы натощак 6,1 ммоль/л или более; содержание триглицеридов 1,7 ммоль/л или более; содержание ЛПВП менее 1,03 ммоль/л).

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, 2004).

Результаты

Все обследованные пациенты относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди 25 пациентов было 52% курильщиков (индекс курения более 140) и 24% злоупотребляющих алкоголем (употребление алкоголя более 60 г этанола в сутки). Среди фоновых и сопутствующих заболеваний АГ, преимущественно 2 и 3 степени, наблюдалась в 96% случаев. Длительность АГ составила 10 [3; 15] лет. Изолированный гемодинамически значимый атеростеноз внутренней сонной артерии (ВСА) (более 70%) на стороне ишемического инсульта выявлен в 32% случаев, в других случаях отмечались сочетанные атеросклеротические изменения артерий бассейна ВСА и вертебробазилярной системы. Тандемный атеростеноз артерий каротидной системы выявлен у 36% пациентов.

Острое НМК ранее перенесли 60% пациентов, в том числе повторное 28%. В 48% случаев была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), в половине из которых – ранее перенесенный инфаркт миокарда с развитием постинфарктного кардиосклероза, аневризмы левого желудочка. При ЭХО-КГ гипертрофия левого желудочка выявлена у 56% пациентов, нарушение его сократительной функции в виде областей гипокинеза – у 24%, нарушение диастолической функции – у 52% пациентов. Хроническая сердечная недостаточность I–II стадий диагностирована у 56% пациентов.

При дуплексном сканировании у 20% пациентов выявлен гемодинамически значимый атеростеноз артерий нижних конечностей.

Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован впервые в 32% случаев. HbA1c составлял 6,8 % [6,4; 7,7].

Несмотря на мультисистемный атеросклероз, НМК и инфаркт миокарда в анамнезе только 60% пациентов получали антиагрегантную терапию и 20% получали статины.

Суммарный балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении в стационар составлял от 2 до 20 баллов, Me 9 [7; 13].

Причиной возникновения обширных инфарктов мозга являлся атеротромбоз ВСА в области ее синуса, реже сифона или интракраниальной части. Преимущественной локализацией больших инфарктов был бассейн СМА, причем инфаркты локализовались в бассейне корковых ветвей СМА или захватывали весь бассейн СМА. Большие и средние инфаркты возникали в результате артерио-артериальной атеро- или тромбэмболии ВСА и ее ветвей. Обширные, большие и средние инфаркты были одиночными. Малые поверхностные инфаркты наблюдались при тандемном атеростенозе артерий каротидной системы.

Анализ структурных особенностей выявленных атеросклеротических бляшек в ВСА показал, что неоднородные по структуре АСБ выявлялись чаще, чем однородные (64% и 36% соответственно, (p<0,05)). Все неоднородные АСБ имели неровную поверхность, в 76% из них преобладал гипозохогенный компонент.

При атеротромботическом инсульте, обусловленном тандемным атеростенозом, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между атеростенозом правой ВСА и атеростенозом СМА и передней мозговой артерии (ПМА) (r=0,610, p=0,014).

Таблица 1. Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом в артериях каротидной системы

	Атеротромботический инсульт (n=25)	Группа сравнения (n=14)	Целевые значения
Возраст (лет)	53 [45; 57]	55 [49; 59]	
Масса тела (кг)	100 [95; 115]*	89 [81; 95]	
Длина окружности талии (см)	116 [109; 123]*	93 [87; 98]	менее 94
Индекс массы тела	32,6 [31,4; 38,6]*	26,0 [24,4; 27,6]	18,5–24,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 [5,1; 7,3]*	4,8 [4,1; 5,0]	менее 4,5
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,4; 2,7]*	1,5 [1,1; 1,7]	менее 1,7
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	более 1,0
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	4,2 [3,3; 5,3]*	2,1 [1,6; 2,4]	менее 2,0
Глюкоза (ммоль/л)	6,0 [5,1; 6,5]	5,4 [5,1; 5,6]	натощак менее 5,6
HbA1c, %	6,8 [6,4; 7,7]*	4,5 [4,2; 4,9]	
Тестостерон общий, нмоль/л	7,4 [5,0; 9,8]*	14,8 [11,8; 16,7]	11,0–33,3
Тестостерон свободный, пмоль/л	134,8 [83; 183]*	363,0 [234,0; 468,0]	225 или более
Лютеинизирующий гормон, ЕД/л	5,9 [3,4; 8,9]	5,4 [3,2; 7,1]	2,5–11,0
Эстрадиол, пмоль/л	156 [93,5; 233,5]		73–206

Примечание: * – p<0,05

Table 1. Characteristics of patients with anterior circulation atherothrombotic stroke

	Atherothrombotic stroke (n=25)	Control group (n=14)	Target values
Age (years)	53 [45; 57]	55 [49; 59]	
Weight (kg)	100 [95; 115]*	89 [81; 95]	
Waist perimeter (cm)	116 [109; 123]*	93 [87; 98]	< 94
Body mass index	32,6 [31,4; 38,6]*	26,0 [24,4; 27,6]	18,5–24,9
Total cholesterol, mmol/l	6,4 [5,1; 7,3]*	4,8 [4,1; 5,0]	< 4,5
Triglycerides, mmol/l	2,1 [1,4; 2,7]*	1,5 [1,1; 1,7]	< 1,7
High density lipoprotein, mmol/l	1,1 [0,9; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	> 1,0
Low density lipoprotein, mmol/l	4,2 [3,3; 5,3]*	2,1 [1,6; 2,4]	< 2,0
Glucose, mmol/l	6,0 [5,1; 6,5]	5,4 [5,1; 5,6]	fasting level <5.6
HbA1c, %	6,8 [6,4; 7,7]*	4,5 [4,2; 4,9]	
Total testosterone, nmol/l	7,4 [5,0; 9,8]*	14,8 [11,8; 16,7]	11,0–33,3
Free testosterone, pmol/l	134,8 [83; 183]*	363,0 [234,0; 468,0]	≥ 225
Luteinizing hormone, U/l	5,9 [3,4; 8,9]	5,4 [3,2; 7,1]	2,5–11,0
Estradiol, pmol/l	156 [93,5; 233,5]		73–206

Note: * – p<0,05

Установлена корреляционная взаимосвязь между высокой степенью атеростеноза ВСА и низким уровнем свободного тестостерона ($r=-0,460$, $p=0,011$).

Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом в артериях каротидной системы представлена в табл. 1.

Согласно полученным данным, лабораторные признаки андрогенного дефицита выявлены у 18 пациентов (72%) с атеротромботическим инсультом. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ($r=0,514$, $p=0,008$) и злоупотреблением алкоголем ($r=0,535$, $p=0,033$). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ($r=-0,442$, $p=0,022$).

Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л

соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и метаболического синдрома. Минимальные уровни общего и свободного тестостерона были в 10 раз ниже нормальных значений и составили 1,1 нмоль/л и 25,0 пмоль/л соответственно.

Статистически значимой корреляции приобретенного гипогонадизма с уровнем липидов крови не выявлено.

Обсуждение

Частота развития инсульта в 1,25 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. Эти различия чаще связывают с поведенческими факторами – мужчины чаще и интенсивнее курят, хуже контролируют АД. Имеют значение и различия гормонального статуса.

Несколько ретроспективных исследований, изучающих гендерные различия в заболеваемости инсультом, продемонстрировали, что у мужчин по сравнению с женщи-

нами отмечается более высокий риск развития инсульта на протяжении большей части жизни [20, 21]. У мужчин молодого и среднего возраста наблюдается более высокая (58,5%) частота инсульта. В последующем, в возрасте более 54 лет, частота инсульта у мужчин и женщин является сходной [22]. Гендерные различия, которые наблюдаются в молодом возрасте, объясняются защитной ролью эстрогенов у женщин, уровень которых резко снижается после менопаузы.

Причина увеличения заболеваемости инсультом у мужчин среднего и пожилого возраста остается не вполне ясной. Полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень тестостерона у мужчин связан с повышенным уровнем глюкозы в крови и метаболическим синдромом, что может предрасполагать мужчин к более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [23, 24]. Имеются данные о том, что терапия тестостероном у молодых мужчин (моложе 50 лет) с низким уровнем тестостерона улучшает качество жизни и снижает смертность [25, 26]. Поддержание уровня андрогенов в «нормальном физиологическом диапазоне» является оптимальным условием для минимизации риска развития инсульта у мужчин [27].

Одни авторы находили линейную или U-образную зависимость риска развития ишемического инсульта от уровня андрогенов, другие не обнаружили взаимосвязи между уровнем общего тестостерона с заболеваемостью инсультом [28–31]. В 29-летнем проспективном Copenhagen City Heart Study наблюдении получены данные, что в группе мужчин с низким уровнем тестостерона (менее 10 нмоль/л) относительный риск развития ишемического инсульта составляет 1,34, который в 21% случаев ассоциируется с повышенным индексом массы тела и в 14% – с АГ [10].

Список литературы

1. Демографический ежегодник России. М.: 2015.
2. Скворцова В.И. Российская медицина – пример для ВОЗ. Интервью «Независимой газете» 17.05.2017.
3. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
4. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37 (1): 24–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598. PMID: 26530104.
5. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho.* 2015; 73(4): 565–70. PMID: 25936142.
6. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol.* 2012; 19(10): 1300–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
7. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr. et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 18(2): 89–103. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.
8. Ranthe M.F., Andersen E.A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation.* 2013; 127(17): 1775–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000285. PMID: 23536362.
9. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
10. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(1): 69–78. doi: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
11. Dehrendorf C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(7): e001967. doi: 10.1161/JAHA.115.001967. PMID: 26150479.

В проведенном нами исследовании большая распространенность у мужчин (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) таких факторов риска, как курение, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, сахарный диабет сопровождалась развитием атеротромботического инсульта.

При проведении лабораторных исследований нами показано, что у мужчин с атеротромботическим инсультом распространенность приобретенного дефицита андрогенов составила 72%. Установлена корреляционная взаимосвязь между высокой степенью атеростеноза ВСА и низким уровнем свободного тестостерона ($r=-0,460$, $p=0,011$). Отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и индексом массы тела ($r=-0,442$, $p=0,022$) свидетельствует о связи андрогенного дефицита с развитием ожирения. Установлена корреляционная связь андрогенного дефицита (общий тестостерон менее 12 нмоль/л) с сахарным диабетом 2-го типа ($r=0,514$, $p=0,008$). Наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона, Me 7,2 [4,2; 9,8] нмоль/л и 135 [59; 181] пмоль/л соответственно, отмечались в группе больных с сочетанием атеротромботического инсульта и синдрома множественных метаболических нарушений.

Заключение

У 25 мужчин с атеротромботическим инсультом (средний возраст Me 53,0 [45; 57]) лабораторные признаки приобретенного дефицита андрогенов выявлены в 72%, при этом наиболее низкие показатели общего и свободного тестостерона наблюдались при наличии у пациентов синдрома множественных метаболических нарушений.

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

References

1. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. [Demographic Yearbook of Russia]. Moscow: 2015. (In Russ.)
2. Skvortsova V.I. Rossiyskaya meditsina – primer dlya VOZ. [Russian medicine is an example for WHO]. Interview in «Nezavisimaya gazeta» 17.05.2017. (In Russ.)
3. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu. et al. Narusheniya mozgovogokrovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. [Cerebrovascular disorders: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. (In Russ.)
4. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J.* 2016; 37 (1): 24–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv598. PMID: 26530104.
5. Yamatani H., Takahashi K., Nagase S. Sex hormones and physiological function. *Nihon Rinsho.* 2015; 73(4): 565–70. PMID: 25936142.
6. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol.* 2012; 19(10): 1300–4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
7. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr. et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 18(2): 89–103. doi: 10.1515/hmbci-2013-0048.
8. Ranthe M.F., Andersen E.A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation.* 2013; 127(17): 1775–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000285. PMID: 23536362.
9. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
10. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(1): 69–78. doi: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
11. Dehrendorf C., Andersen K.K., Olsen T.S. Sex disparities in stroke: women

12. Smith G.N. The maternal health clinic: improving women's cardiovascular health. *Semin perinatol.* 2015; 39(4): 316–9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.012. Review.
13. Kloner R.A., Carson C. 3rd, Dobs A. et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5): 545–57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005. Review. PMID: 26846952.
14. Lunenfeld B. 20 years since the International Society of the Ageing Male (ISSAM) was founded. *Aging Male.* 2016; 19(4): 259–275. PMID: 27879154.
15. Morley J.E. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male.* 2007; 10(4): 217–20. Review. PMID: 18033631.
16. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L., et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004; 109(17): 2074–9. PMID: 15096452.
17. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
18. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7): 2353–9. doi: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
19. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
20. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology.* 2008; 7: 915–26. PMID: 18722812 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
21. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40: 1082–90. doi:10.1161/STROKEA-HA.108.540781.
22. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2013; 44(12): 3298–304. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002604.
23. Kapoor D., Jones T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs & aging.* 2008; 25: 357–69. PMID: 18447401.
24. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 3403–10. PMID: 18559915 DOI: 10.1210/jc.2008-0054.
25. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 2050–8. PMID: 22496507 DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
26. Spitzer M., Huang G., Basaria S. et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nature reviews Endocrinology.* 2013; 9:414–24. PMID: 23591366 DOI:10.1038/nrendo.2013.73.
27. Quillinan N., Deng G., Grewal H. et al. Androgens and stroke: good, bad or indifferent? *Exp Neurol.* 2014; 259: 10–5. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.004.
28. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(16): 1674–1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
29. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013; 75(3): 282–288. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012.
30. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D. et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011; 97(11): 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
31. Haring R., Teng Z., Xanthakis V. et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2013; 78(4): 629–634. doi: 10.1111/cen.12013.
32. Smith G.N. The maternal health clinic: improving women's cardiovascular health. *Semin perinatol.* 2015; 39(4): 316–9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.012. Review.
33. Kloner R.A., Carson C. 3rd, Dobs A. et al. Testosterone and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5): 545–57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005. Review. PMID: 26846952.
34. Lunenfeld B. 20 years since the International Society of the Ageing Male (ISSAM) was founded. *Aging Male.* 2016; 19(4): 259–275. PMID: 27879154.
35. Morley J.E. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male.* 2007; 10(4): 217–20. Review. PMID: 18033631.
36. Muller M., van den Beld A.W., Bots M.L., et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004; 109(17): 2074–9. PMID: 15096452.
37. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
38. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7): 2353–9. doi: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
39. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
40. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology.* 2008; 7: 915–26. PMID: 18722812 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
41. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009; 40: 1082–90. doi:10.1161/STROKEA-HA.108.540781.
42. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and Ethnic Disparities in Incidence of Stroke Over Time: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2013; 44(12): 3298–304. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002604.
43. Kapoor D., Jones T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs & aging.* 2008; 25: 357–69. PMID: 18447401.
44. Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L. et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93: 3403–10. PMID: 18559915 DOI: 10.1210/jc.2008-0054.
45. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W. et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012; 97: 2050–8. PMID: 22496507 DOI: 10.1210/jc.2011-2591.
46. Spitzer M., Huang G., Basaria S. et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nature reviews Endocrinology.* 2013; 9: 414–24. PMID: 23591366 DOI: 10.1038/nrendo.2013.73.
47. Quillinan N., Deng G., Grewal H. et al. Androgens and stroke: good, bad or indifferent? *Exp Neurol.* 2014; 259: 10–5. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.004.
48. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(16): 1674–1681. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019.
49. Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013; 75(3): 282–288. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012.
50. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D. et al. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011; 97(11): 870–875. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
51. Haring R., Teng Z., Xanthakis V. et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2013; 78(4): 629–634. doi: 10.1111/cen.12013.

Информация об авторах: Максимова Марина Юрьевна – д.м.н., проф., зав. 2-м неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Москвичева А.С. – асп. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Чечеткин А.О. – д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80; e-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Aleksandra S. Moskvicheva, PhD Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey O. Chechetkin, D. Sci (Med), Head of the Ultrasound Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Гендерные и возрастные отличия морфометрических параметров нейронов в черном веществе головного мозга человека

В.Н. Сальков, Р.М. Худоерков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Морфологические изменения, развивающиеся в компактной части черного вещества (кЧВ) головного мозга при старении и болезни Паркинсона (БП), имеют однонаправленный характер, но значительно различаются по интенсивности. Уточнение количественных параметров нейронов кЧВ при старении с учетом пола и возраста пациентов позволит использовать их в качестве контрольных величин при изучении БП.

Цель исследования – изучить гендерные и возрастные особенности морфометрических параметров нейронов в структурах кЧВ головного мозга человека.

Материал и методы. На срезах аутопсийного мозга мужчин и женщин в процессе нормального старения, в возрасте от 52 до 87 лет (12 случаев), с использованием метода морфометрии в кЧВ изучали, нейроны, окрашенные кризоловым фиолетовым и на тирозингидроксилазу (маркер дофамина). В вентральной и дорсальной областях кЧВ подсчитывали число нейронов в целом и число дофаминовых нейронов в частности, а также размеры тел клеток и их ядер.

Результаты. Обнаружили, что по мере старения наиболее существенные изменения клеточных параметров претерпевали медиальный, латеральный и промежуточный сегменты вентральной области. Общая плотность расположения нейронов уменьшалась на 33% в медиальном сегменте и на 23% в латеральном и промежуточном сегментах вентральной области, а плотность расположения дофаминовых нейронов в указанных сегментах снижалась на 28% и 24% соответственно. Потеря нейронов сопровождалась увеличением размеров тел клеток и уменьшением их ядер. У женщин основные показатели нейронов в латеральном и промежуточном сегментах вентральной области были выше, чем у мужчин.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что при нормальном старении инволюция протекает интенсивно в сегментах вентральной области кЧВ, но у женщин – медленнее, чем у мужчин.

Ключевые слова: мозг человека, черное вещество, морфометрия нейронов, гендерные и возрастные отличия.

Для цитирования: Сальков В.Н., Худоерков Р.М.. Гендерные и возрастные отличия морфометрических параметров в черном веществе головного мозга человека. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 35-40.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.5

Gender and age-related differences in morphometric characteristics of neurons in human brain substantia nigra

Vladimir N. Salkov, Rudolf M. Khudoerkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Age-related morphological changes in the brain and those taking place in Parkinson disease (PD) are similar in their nature but differ in intensity. Quantitative evaluation of the neurons' characteristics in substantia nigra pars compacta (SNc) in men and women during aging will allow to use obtained values as a reference while studying PD.

Objective: to study gender- and age-related morphometric characteristics of neurons in SNc of the human brain.

Materials and methods. Morphometric evaluation of SNc neurons in autopsy human brain specimens (n=12) of normal aging men and women (aged 52–87 years) was performed. The sections were stained with cresyl violet and for tyrosine hydroxylase (dopamine marker). A total number of neurons and number of dopaminergic neurons in particular in ventral and dorsal regions of SNc were counted; cellular and nuclear size was also estimated.

Results. In the aging brain, the most pronounced morphological changes occur in the medial, lateral, and intermediate segments of the ventral region of SNc. In the medial segment, the overall neuronal density was decreased by 33%, while in the lateral and intermediate segments of the ventral region of SNc it was decreased by 23%. In the medial and in the lateral and intermediate segments, density of the dopaminergic neurons was decreased by 28% and 24% respectively. Survived neurons showed increased cellular size and reduced nuclear size. In women, basic morphometric characteristics of neurons in the lateral and intermediate segments of the ventral region of SNc were higher than in men.

Conclusions. In normal aging, involution of the brain structures in SNc is more pronounced in its ventral region. Interestingly, involution occurs more slowly in a female brain than in a male brain.

Keywords: human brain, substantia nigra, neuron morphometry, gender- and age-related differences.

For citation: Salkov V.N., Khudoerkov R.M. [Gender and age-related differences in morphometric characteristics of neurons in human brain substantia nigra]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(3): 35–40.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.5

Введение

Актуальной задачей современной неврологии, исследующей головной мозг человека в постнатальном онтогенезе, является изучение структурных изменений нервной ткани, обусловленных физиологическим старением (возрастной инволюцией), с той целью, чтобы выявить количественные морфохимические параметры отдельных образований головного мозга и использовать их как контрольные величины при изучении болезни Паркинсона (БП) и других нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся чаще всего у лиц старше 50 лет [1].

С одной стороны, морфологические изменения, развивающиеся в головном мозге человека при старении и БП, имеют однонаправленный характер, что проявляется в гибели дофаминовых нейронов в структурах черного вещества (ЧВ) (*Substantia nigra*), но при БП гибель нейронов происходит преимущественно в сегментах вентральной области компактной части черного вещества (кЧЧВ) и может достигать 98% [2], а при физиологическом старении гибель нейронов в ЧВ точно не установлена – одни авторы оценивают снижение их числа не более чем на 10% [3], другие – на 33% [4]. Кроме того, из данных литературы известно [5], что мужчины болеют БП чаще, чем женщины. Вместе с тем влияние гендерных различий на количественные характеристики нейронов в кЧЧВ как при БП, так и при физиологическом старении изучено явно недостаточно.

Цель работы – изучить гендерные и возрастные особенности морфометрических параметров нейронов в структурах компактной части черного вещества головного мозга человека.

Материалы и методы

Аутопсийный материал головного мозга неврологически здоровых пациентов (12 случаев), умерших от интеркуррентных заболеваний в возрасте от 52 и до 87 лет, разбили на группы с учетом гендерных (7 мужчин и 5 женщин) и возрастных особенностей (зрелый возраст, до 60 лет, – 3 мужчин и 1 женщина, пожилой, от 60 до 75 лет, – 2 мужчин и 2 женщины, старческий возраст, старше 75 лет, – 2 мужчин и 2 женщины). После стандартной гистологической обработки образцы мозга заключали в парафиновые блоки, которые на уровне кЧЧВ раскладывали на фронтальные срезы толщиной 10 мкм. Одну часть срезов окрашивали крезиловым фиолетовым по Нисслю, а на другой проводили иммуногистохимическую реакцию на тирозингидроксилазу (маркер дофаминовых нейронов) авидинпероксидазным методом, используя реактивы и рекомендации фирмы-производителя «Sigma-Aldrich» (Германия). Полученные препараты изучали и количественно оценивали на микроскопе «Leica» (модель «DMLB», Германия), оснащенный цифровой фотокамерой и системой компьютерного анализа видеозображений «Leica QWin». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЦН.

Общую плотность расположения нейронов в кЧЧВ определяли, подсчитывая их число в поле зрения микроскопа (объектив х40, окуляр х10), выводимого на экран монитора, а затем вычисляли количество нейронов на площади структур мозга, равной 0,01 мм². Плотность расположения дофаминовых нейронов определяли в кЧЧВ аналогичным способом. В каждом случае исследовали не менее 25 полей зрения. Площадь тел и ядер нейронов, выводимых на экран монитора, измеряли при увеличении об. х100, ок. х10, исследуя в каждом случае не менее 100 клеток.

Вышеуказанные количественные характеристики нейронов изучали в отдельных сегментах (скоплениях нейронов) вентральной и дорсальной областей кЧЧВ [4]. В вентральной области выделяли медиальный (ВМ), промежуточный (П) и латеральный (ВЛ) сегменты, а в дорсальной области – медиальный (ДМ) и латеральный (ДЛ) сегменты и латеральную подобласть (ПЛ). В связи с тем, что промежуточный и латеральный сегменты вентральной области кЧЧВ не были четко отграничены друг от друга, их условно объединили в один сегмент (ВЛ+П), в котором и проводили подсчеты.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональной электронной вычислительной машине типа IBM PC/AT Pentium-400 с использованием пакета прикладных программ «SigmaPlot-12.0». Количественные параметры нейронов, с учетом гендерных характеристик исследуемого мозга, сопоставляли по одноименным сегментам кЧЧВ, используя критерий Стьюдента для сравнения двух групп с попарно-независимыми вариантами. Количественные параметры нейронов, с учетом возрастных характеристик исследуемого мозга, сопоставляли по одноименным сегментам кЧЧВ методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA; Single Factor). Апостериорный анализ позволил применить критерий Стьюдента для сравнения групп попарно, используя поправку Бонферрони.

Результаты

Проведенная работа показала, что основные количественные характеристики нейронов кЧЧВ при сопоставлении мозга мужчин и женщин, без учета их возраста, существенно отличались в сегменте ВЛ+П вентральной области (табл. 1). Так, у женщин по сравнению с мужчинами плотность расположения дофаминовых нейронов в указанном сегменте была больше на 16%, площадь тел нейронов – на 11%, а площадь их ядер – на 10%. В других сегментах кЧЧВ значимых отличий между мужчинами и женщинами не обнаружили.

При сопоставлении исследуемых характеристик нейронов кЧЧВ в разных возрастных группах выявили (табл. 2), что в пожилом возрасте по сравнению со зрелым общая плотность расположения нейронов снижалась в сегментах ВМ и ПЛ, а плотность расположения дофаминовых нейронов

Таблица 1. Количественные параметры нейронов в сегментах компактной части черного вещества головного мозга мужчин и женщин¹

Основные параметры нейронов	Сегменты компактной части черного вещества				
	ВМ ²	ВЛ+П ²	ДМ ²	ДЛ ²	ПЛ ²
Мужчины					
M _{НЕЙР}	14,5±0,92	15,6±0,87	10,3±0,56	12,5±0,53	11,8±0,83
M _{НЕЙР TH⁺}	10±0,41	9,8±0,24	6,2±0,26	6±0,23	7,4±0,19
S _{НЕЙР} , МКМ ²	585,3±12,48	523,8±12,25	467,4±21,77	529,5±15,75	481,6±15,7
S _Я , МКМ ²	213,6±5,49	206±3,96	153±5,77	187,8±4,98	177±4,72
Женщины					
M _{НЕЙР}	16,6±1,02	16,4±0,66	9,1±0,83	12,8±0,83	13±1,15
M _{НЕЙР TH⁺}	11±0,38	11,4±0,42*	6,6±0,22	7,3±0,33*	7,9±0,28
S _{НЕЙР} , МКМ ²	605,2±11	580,5±14,67*	471,2±17,27	490,1±15,16	518±19,43
S _Я , МКМ ²	213±5,68	226,7±5,03*	169,8±6,07*	183,9±5,8	180,1±6,25

Примечания: ¹ – использовали Т-тест Стьюдента для независимых выборок; ² – показатели вариации: M±m (M – среднее значение, m – ошибка среднего); * – p<0,05 для показателей у женщин по сравнению с мужчинами.

Здесь и в табл. 2: M_{НЕЙР} – плотность расположения нейронов; M_{НЕЙР TH⁺} – плотность расположения нейронов, содержащих тирозингидроксилазу; S_{НЕЙР} – площадь тел нейронов; S_Я – площадь ядер нейронов

Table 1. Quantitative characteristics of neurons in segments of substantia nigra pars compacta in men and women

Quantitative characteristics of neurons	Segments of substantia nigra pars compacta				
	VM ²	VL+I ²	DM ²	DL ²	PL ²
Males					
D _{NEURONS}	14,5±0,92	15,6±0,87	10,3±0,56	12,5±0,53	11,8±0,83
D _{TH-NEURONS}	10±0,41	9,8±0,24	6,2±0,26	6±0,23	7,4±0,19
N _A , mkm ²	585,3±12,48	523,8±12,25	467,4±21,77	529,5±15,75	481,6±15,7
A _N , mkm ²	213,6±5,49	206±3,96	153±5,77	187,8±4,98	177±4,72
Females					
D _{NEURONS}	16,6±1,02	16,4±0,66	9,1±0,83	12,8±0,83	13±1,15
D _{TH-NEURONS}	11±0,38	11,4±0,42*	6,6±0,22	7,3±0,33*	7,9±0,28
N _A , mkm ²	605,2±11	580,5±14,67*	471,2±17,27	490,1±15,16	518±19,43
A _N , mkm ²	213±5,68	226,7±5,03*	169,8±6,07*	183,9±5,8	180,1±6,25

Notes: ¹ – for independent selection Student's t-test was used; ² – index of a variation: M±m (M – mean value, m – standard error of mean); * – p<0.05 for characteristics in women in comparison with men.

Here and in the table 2: VM – medial segment, VL+I – lateral and intermediate segments; DM – medial segment, DL – lateral segment, PL – lateral sub-region of the dorsal region. D_{NEURONS} – neuronal density, D_{TH-NEURONS} – density of neurons stained for tyrosine hydroxylase, N_A – cellular area of a neuron, A_N – area of nucleus.

уменьшалась в сегментах ВМ и ВЛ+П, площадь тел нейронов увеличивалась в сегментах ВМ и ДМ, а площадь их ядер существенно не менялась (за исключением сегмента ВЛ+П, в котором она снижалась на 14%). Наиболее существенные изменения клеточных параметров в пожилом возрасте по сравнению со зрелым выявили в сегменте ВМ: общая плотность расположения нейронов снижалась на 34%, плотность расположения дофаминовых нейронов – на 20%, а площадь тел нейронов возросла на 16%.

У лиц старческого возраста по сравнению со зрелым (табл. 2) общая плотность расположения нейронов снижалась во всех сегментах кЧВ (за исключением сегмента ДЛ), а плотность расположения дофаминовых нейронов снижа-

лась лишь в сегментах ВМ и ВЛ+П; в то же время площадь тел нейронов увеличивалась в сегментах ВМ, ДМ и ДЛ, а площадь их ядер снижалась во всех сегментах (за исключением сегмента ДМ). Следует отметить, что площадь ядер нейронов в старческом возрасте снижалась (в сегментах ВМ, ДЛ и ПЛ) не только по сравнению со зрелым, но и пожилым возрастом.

Наиболее существенные изменения клеточных параметров в старческом возрасте, по сравнению со зрелым, выявили в сегментах ВМ и ВЛ+П вентральной области: общая плотность расположения нейронов уменьшалась на 33% в сегменте ВМ и на 23% в сегменте ВЛ+П и плотность расположения дофаминовых нейронов в указанных

Таблица 2. Количественные параметры нейронов в сегментах компактной части черного вещества головного мозга человека в зрелом, пожилом и старческом возрасте¹

Основные параметры нейронов	Сегменты компактной части черной субстанции				
	ВМ ²	ВЛ+П ²	ДМ ²	ДЛ ²	ПЛ ²
Зрелый возраст					
M _{НЕЙР}	20,0±1,3	17,7±0,92	10,8±0,86	13,1±1,32	15,9±1,54
M _{НЕЙР TH} ⁺	12,8±0,64	12,6±0,68	6,6±0,31	7,1±0,54	8,4±0,39
S _{НЕЙР} , МКМ ²	480,2±15,6	472,6±22,81	399,6±22,62	448,6±21,35	472,6±22,81
S _Я , МКМ ²	222,8±6,75	240,5±6,29	168,3±8,23	190,7±5,29	186,2±5,9
Пожилой возраст					
M _{НЕЙР}	13,2±0,76*	15,5±0,75	10,6±0,63	12,6±0,52	10,7±0,75*
M _{НЕЙР TH} ⁺	10,2±0,26*	9,9±0,2*	6,6±0,25	6,6±0,29	7,5±0,22
S _{НЕЙР} , МКМ ²	558,2±14,57*	500,6±19,77	491,7±22,74*	514,6±17,97	500,6±19,77
S _Я , МКМ ²	228,8±6,51	207,6±5,87*	159,2±6,34	195,9±7,0	187,6±8,12
Старческий возраст					
M _{НЕЙР}	13,4±1,17*	13,6±1,07*	7,1±0,9**	11,9±0,75	9,3±0,59*
M _{НЕЙР TH} ⁺	9,2±0,38*	9,6±0,27*	6±0,34	6,3±0,27	7,4±0,24
S _{НЕЙР} , МКМ ²	603,1±17,97*	522±22,28	501,6±23,57*	543,8±17,08*	522±22,28
S _Я , МКМ ²	185,5±6,92**	204,8±4,63*	155,7±7,53	163,1±8,05**	160,1±5,89**

Примечания: ¹ – использовали Т-тест Стьюдента для независимых выборок и учитывали поправку Бонферрони; ² – показатели вариации: M±m (M – среднее значение, m – ошибка среднего); * – p<0,017 (с учетом поправки) для показателей в пожилом и старческом возрасте по сравнению со зрелым возрастом; # – p<0,017 (с учетом поправки) для показателей в старческом возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Table 2. Quantitative characteristics of neurons in segments of substantia nigra pars compacta in the mature, advanced, and old age

Quantitative characteristics of neurons	Segments of substantia nigra pars compacta				
	VM ²	VL+I ²	DM ²	DL ²	PL ²
Mature age (52–60)					
D _{NEURONS}	20,0±1,3	17,7±0,92	10,8±0,86	13,1±1,32	15,9±1,54
D _{TH-NEURONS}	12,8±0,64	12,6±0,68	6,6±0,31	7,1±0,54	8,4±0,39
N _A , mkm ²	480,2±15,6	472,6±22,81	399,6±22,62	448,6±21,35	472,6±22,81
N _N , mkm ²	222,8±6,75	240,5±6,29	168,3±8,23	190,7±5,29	186,2±5,9
Advanced age (60–75)					
D _{NEURONS}	13,2±0,76*	15,5±0,75	10,6±0,63	12,6±0,52	10,7±0,75*
D _{TH-NEURONS}	10,2±0,26*	9,9±0,2*	6,6±0,25	6,6±0,29	7,5±0,22
N _A , mkm ²	558,2±14,57*	500,6±19,77	491,7±22,74*	514,6±17,97	500,6±19,77
N _N , mkm ²	228,8±6,51	207,6±5,87*	159,2±6,34	195,9±7,0	187,6±8,12
Old age (75–87)					
D _{NEURONS}	13,4±1,17*	13,6±1,07*	7,1±0,9**	11,9±0,75	9,3±0,59*
D _{TH-NEURONS}	9,2±0,38*	9,6±0,27*	6±0,34	6,3±0,27	7,4±0,24
N _A , mkm ²	603,1±17,97*	522±22,28	501,6±23,57*	543,8±17,08*	522±22,28
N _N , mkm ²	185,5±6,92**	204,8±4,63*	155,7±7,53	163,1±8,05**	160,1±5,89**

Notes: ¹ – Student's t-test was used for independent selection and Bonferroni's correction was considered; ² – index of a variation: M±m (M – mean value, m – standard error of mean); * – p<0.017 (with correction) for characteristics in advanced and old age in comparison with mature age; # – p<0.017 (with correction) for characteristics in old age in comparison with advanced age

сегментах снижалась на 28% и 24% соответственно. Кроме того, площадь тел нейронов в старческом возрасте, по сравнению со зрелым, увеличивалась в сегменте VM на 26% и существенно не менялась в сегменте VL+P, а площадь ядер нейронов уменьшалась на 17% в сегменте VM и на 15% в сегменте VL+P.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало гендерные и возрастные особенности основных показателей нейронов кЧВ головного мозга человека, обусловленные возрастной инволюцией.

Гендерные различия более четко регистрировались в сегменте VL+P, в котором у женщин по сравнению с мужчинами такие показатели, как плотность расположения дофаминовых нейронов, площади их тел и ядер, были выше. Более крупные нейроны в сегменте VL+P у женщин могут быть связаны с более интенсивным накоплением в них нейромеланина. Если учесть, что внутриклеточный нейромеланин является естественным нейропротектором нейронов [6], а нейродегенерация нейронов при БП в вентролатеральном сегменте имеет наиболее значительные проявления, чем в других сегментах кЧВ (у больных БП плотность расположения нейронов в этом сегменте составляет приблизительно одну пятую часть от величин контроля [7]), то можно предположить, что у женщин сегмент VL+P меньше повреждается в процессе возрастной инволюции. Кроме того, как показало наше исследование, у женщин в сегменте VL+P плотность расположения дофаминовых нейронов была достоверно выше, чем у мужчин, т.е. число функционально активных нейронов у женщин было больше. К этому следует добавить, что более выраженная у женщин в сегменте VL+P функциональная активность нейронов могла быть обусловлена и более крупными по сравнению с мужчинами размерами их ядер, т.к. ядро клетки является центральным звеном клеточного обмена и его размеры в значительной степени отражают функциональную и метаболическую активность нейрона. Логично также предположить, что более высокая функциональная активность нейронов у женщин в сегменте VL+P, который по сравнению с мужчинами меньше подвергается регрессии при физиологическом старении, будет способствовать и меньшей их повреждаемости при нейродегенерации. Косвенным подтверждением вышеизложенного служит тот факт, что клинические симптомы БП, связанные с поражением nigrostriatной системы, у мужчин выражены более четко, чем у женщин, имеющих такую же продолжительность болезни [8, 9]. Кроме того, по данным литературы, у мужчин чаще диагностируют идиопатическую форму БП, чем у женщин [10].

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(2): 39–50.
2. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437–1448. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437 PMID: 10430830.
3. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct* 2011; 216: 85–89. DOI: 10.1007/s00429-011-0308-y PMID: 21431333.
4. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra

Возрастные различия по основным морфометрическим показателям нейронов, как отмечалось выше, более четко регистрировались в сегментах VM и VL+P вентральной области кЧВ. Снижение с возрастом в этих сегментах как общего числа нейронов, так и нейронов, содержащих дофамин, свидетельствует о том, что в них процесс возрастной инволюции протекает интенсивнее, чем в других структурах кЧВ. В то же время выявленная в старческом возрасте потеря дофаминовых нейронов в сегментах VM и VL+P сопоставима с потерей общего числа нейронов в этих же сегментах, что характеризует процесс естественного старения и позволяет дифференцировать его от нейродегенеративного процесса, при котором число дофаминовых нейронов снижается более интенсивно, чем общее число нейронов [11]. Обнаруженное нами у лиц старческого возраста увеличение размеров нейронов может быть следствием накопления в них нейромеланина [12], а уменьшение с возрастом размеров ядер нейронов может указывать на развитие атрофического процесса, являющегося одним из составляющих возрастной инволюции.

Заключение

Морфометрическое исследование структур кЧВ головного мозга, выполненное на аутопсийном материале мозга мужчин и женщин в разных возрастных группах, выявило особенности изменений количественных параметров нейронов, связанных с физиологическим старением: снижение общего числа нейронов наряду с увеличением размеров их тел и уменьшением размеров их ядер.

При этом было показано, что в сегментах VM и VL+P вентральной области ЧВ мозга мужчин и женщин возрастная инволюция протекает более интенсивно, чем в других сегментах этого ядра. В то же время особенности количественных характеристик нейронов, обнаруженные у женщин по сравнению с мужчинами в сегменте VL+P — плотность расположения дофаминовых нейронов у них была выше, а размеры их ядер были крупнее, — указывают на более медленное течение у женщин в этом сегменте возрастной инволюции, чем у мужчин, при том, что, по данным литературы [7], нейродегенерация нейронов в сегменте VL+P при БП проявляется наиболее интенсивно. Выявленные в настоящей работе гендерные и возрастные особенности изменений морфометрических параметров нейронов черного вещества головного мозга человека необходимо учитывать для объективной оценки процесса инволюции в этом образовании мозга при старении и дифференцировать его от нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона.

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

References

1. Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. [Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013; 7(2): 39–50. (in Russ.)
2. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437–1448. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437 PMID: 10430830.
3. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct* 2011; 216: 85–89. DOI: 10.1007/s00429-011-0308-y PMID: 21431333.
4. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. DOI: 10.1093/

gional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. DOI: 10.1093/brain/114.5.2283 PMID: 1933245.

5. Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. Материалы II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Москва; 2011: 5–9.

6. Zucca F.A., Basso E., Cupaioli F.A. et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox Res* 2014; 25: 13–23. DOI: 10.1007/s12640-013-9435-y PMID: 24155156.

7. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 2004; 56: 532–539. DOI: 10.1002/ana.20226 PMID: 15389895.

8. Baba Y., Putzke J.D., Whaley N.R. et al. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005; 252: 1201–1205. DOI: 10.1007/s00415-005-0835-7 PMID: 16151602.

9. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research* 2005; 45: 1285–1296. DOI: 10.1016/j.visres.2004.11.006 PMID: 15733961.

10. Schrag A., BenShlomo Y., Quinn N.P. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321: 21–22. DOI: 10.1136/bmj.321.7252.21 PMID: 10875828.

11. Kordower J.H., Olanow C.W., Dodiya H.B. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–2431. DOI: 10.1093/brain/awt192 PMID: 23884810.

12. Bellinger F.P., Bellinger M.T., Seale L.A. et al. Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain. *Mol. Neurodegrad.* 2011; 6: 1–8. DOI: 10.1186/1750-1326-6-8 PMID: 21255396.

brain/114.5.2283 PMID: 1933245.

5. Levin O.S. [Klinicheskaya epidemiologiya bolezni Parkinsona]. In: Materialy II Natsional'nogo Congressa po Bolezn' Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy. [Proceedings of the II National Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders]. Moscow; 2011: 5–9. (in Russ.)

6. Zucca F.A., Basso E., Cupaioli F.A. et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox Res* 2014; 25: 13–23. DOI: 10.1007/s12640-013-9435-y PMID: 24155156.

7. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 2004; 56: 532–539. DOI: 10.1002/ana.20226 PMID: 15389895.

8. Baba Y., Putzke J.D., Whaley N.R. et al. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005; 252: 1201–1205. DOI: 10.1007/s00415-005-0835-7 PMID: 16151602.

9. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research* 2005; 45: 1285–1296. DOI: 10.1016/j.visres.2004.11.006 PMID: 15733961.

10. Schrag A., BenShlomo Y., Quinn N.P. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; 321: 21–22. DOI: 10.1136/bmj.321.7252.21 PMID: 10875828.

11. Kordower J.H., Olanow C.W., Dodiya H.B. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–2431. DOI: 10.1093/brain/awt192 PMID: 23884810.

12. Bellinger F.P., Bellinger M.T., Seale L.A. et al. Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain. *Mol. Neurodegrad.* 2011; 6: 1–8. DOI: 10.1186/1750-1326-6-8 PMID: 21255396.

Информация об авторах: Сальков Владимир Николаевич – д.м.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. E-mail: vla-salkov@yandex.ru;
Худоерков Р.М. – д.м.н., зав. лаб. функциональной морфохимии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Vladimir N. Salkov, Dr. Sci (Med.), Senior Fellow, Laboratory of Functional Morphochemistry, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Russia, 105064, Moscow, per. Obukha 5. E-mail: vla-salkov@yandex.ru;
Rudolf M. Khudoerkov, Dr. Sci (Med.), Head of the Laboratory of Functional Morphochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга

А.В. Вершинин, А.О. Гуша, С.О. Арестов, Д.М. Низаметдинова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Карпальный туннельный синдром (КТС) – это вариант туннельной невропатии, развивающейся вследствие компрессии срединного нерва гипертрофированным удерживателем сгибателей кисти. Хирургическое лечение направлено на рассечение удерживателя, как следствие, – быстрое купирование болевого синдрома, и остановку прогрессирования неврологического дефицита.

Цель исследования. Оценить эффективность нового метода хирургического лечения КТС с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 72 пациента, которым проведено хирургическое вмешательство с применением новой комбинированной техники. Для оценки эффективности использованы: ВАШ, частота осложнений и рецидивов, сроки пребывания в стационаре и временной нетрудоспособности.

Результаты. Отмечено значительное уменьшение боли по ВАШ уже в первые сутки с 6 [3; 7] до 2 [1; 3] баллов, увеличение поверхностной болевой чувствительности с 3 [2; 4] до 2 [2; 3] баллов. Значимых осложнений и рецидивов не зафиксировано (N=0). Средний срок госпитализации 16 [12; 24] часов, временной нетрудоспособности – 7 [5; 12] дней.

Заключение. Новый метод существенно уменьшает уровень болевого синдрома и чувствительных нарушений, позволяет добиться достаточной декомпрессии нерва при минимальных рисках осложнений, уменьшить сроки госпитализации и временной нетрудоспособности.

Ключевые слова: карпальный синдром, туннельная невропатия, нейромониторинг, эндоскопический контроль.

Для цитирования: Вершинин А.В., Гуша А.О., Арестов С.О., Низаметдинова Д.М. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 41–46.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.6

Surgical treatment of the carpal tunnel syndrome using endoscopic and electrophysiological monitoring

Andrey V. Vershinin, Artem O. Guscha, Sergey O. Arestov, Dinara M. Nizametdinova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Carpal tunnel syndrome (CTS) is a variant of tunnel neuropathy, which develops as a result of compression of the median nerve by a hypertrophic flexor retinaculum. Surgical treatment implies dissection of the flexor retinaculum which leads to fast pain alleviation and termination of neurologic deficit progression.

Objective. To evaluate effectiveness of the new surgical treatment of CTS using endoscopic and electrophysiological monitoring.

Materials and methods. Outcomes of the surgical treatment with the new combined technique were evaluated in a group of 72 patients. To assess effectiveness, VAS, frequency of complications and relapses, length of inpatient hospitalization, and temporary disability were assessed.

Results. We found a significant reduction in VAS pain score from 6 [3; 7] to 2 [1; 3] points within the first day following surgery along with improvement of the surface pain sensitivity from 3 [2; 4] to 2 [2; 3] points. No significant complications of relapses were found (N = 0). The average period of inpatient hospitalization was 16 [12; 24] hours and the temporary incapacity for work was 7 [5; 12] days.

Conclusions. The new surgical approach significantly reduces level of pain syndrome and sensory disturbances, allows to achieve sufficient decompression of the nerve with minimal risks of complications, and reduce duration of hospitalization and temporary disability.

Keywords: carpal syndrome, tunnel neuropathy, neuromonitoring, endoscopic monitoring.

For citation: Vershinin A.V., Guscha A.O., Arestov S.O., Nizametdinova D.M. [Surgical treatment of the carpal tunnel syndrome using endoscopic and electrophysiological monitoring]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(3): 41–46.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.6

Введение

Туннельные синдромы верхних конечностей становятся все более распространенной патологией в наши дни. Основной причиной является длительная монотонная работа руками, то есть хроническая травматизация лучезапястных суставов. Люди, занимающиеся работой за компьютером, занятые на производстве (строительство, машиностроение и т.д.), художники и музыканты, в значительной степени подвержены этому заболеванию. Основой этиопатогенеза данного заболевания является утолщение и оссификация карпальной связки, которые приводят к компрессии срединного

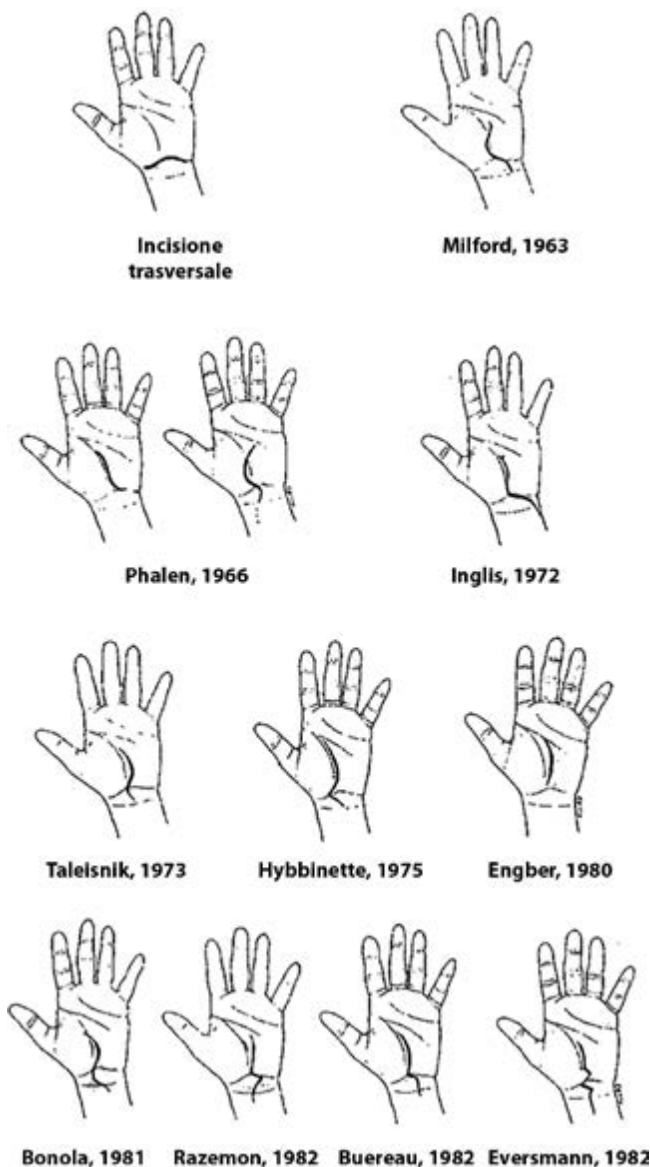


Рис. 1. Основные хирургические методики при КТС [6]
Fig. 1. Basic surgical techniques for the carpal tunnel syndrome

нерва. Патологические процессы, развивающиеся в сдавленном нерве, ведут к формированию компрессионной невропатии. Клиническая картина карпального туннельного синдрома (КТС) характеризуется: чувствительными нарушениями в виде онемения и парестезий в зоне иннервации срединного нерва на кисти, особенно усиливающихся в ночное время или после пробуждения; двигательными нарушениями в виде парезов I–III пальцев кисти; атрофией мышц возвышения большого пальца; нейропатической болью, отеком пальцев и кистей, трофическими изменениями кожи, ногтей [1]. Все эти неврологические нарушения приводят к стойкой нетрудоспособности, а в части случаев – к инвалидизации, в связи с выраженным нейропатическим болевым синдромом или потерей функции вследствие развития парезов и атрофии мышц кисти. Современные методы диагностики позволяют достоверно выявлять данную патологию, но низкий уровень диагностики на амбулаторном уровне приводит к тому, что пациенты с данной патологией вынуждены проходить длинный путь до момента постановки верного диагноза, а результаты открытых операций не позволяют им вернуться к прежнему образу жизни в короткие сроки. Отечественные разработки по эндоскопической визуализации развиваются, но процесс усовершенствования идет по пути улучшения существующего, а не по пути внедрения новых направлений в хирургию.

История изучения КТС и его лечения начинается с 1913 г., когда Р. Marie и С. Foix после проведения аутопсии трупа с гипотрофией тенара, рекомендовали проведение декompрессии срединных нервов [2]. В 1930 г. J.R. Learmonth описал первый опыт хирургического лечения КТС [3]. В 1966 г. G.S. Phalen опубликовал первую большую серию клинических случаев из 439 пациентов с КТС, которым он провел 654 операции [4]. В дальнейшем было создано большое количество хирургических методик [5] (рис. 1).

Осложнения при данных операциях были описаны большим количеством авторов [7–9]. U. Lanz в 1977 г. описал различные варианты расположения срединного нерва, основываясь на личном хирургическом опыте [9]. Дальнейшее развитие хирургических техник разделилось на три ветви: модификации классических методик, разработка закрытых методик и внедрение эндоскопических технологий.

Цель нашего исследования – оценить эффективность нового метода хирургического лечения КТС с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 72 пациента (из них мужчин $n=12$, 16,7% и женщин $n=60$, 83,3%), средний возраст пациентов составил 40 [38; 60] лет, что говорит о превалировании лиц трудоспособного возраста, которым в период с 2015 по 2016 гг. было проведено хирургическое вмешательство по поводу карпального туннельного синдрома с применением новой комбинированной техники. В группу исследования все пациенты вошли после тщательного осмотра невролога и подтверждения карпального туннельного синдрома.



Рис. 3. Этап рассечения карпальной связки

Fig. 3. Stage of carpal ligament dissection

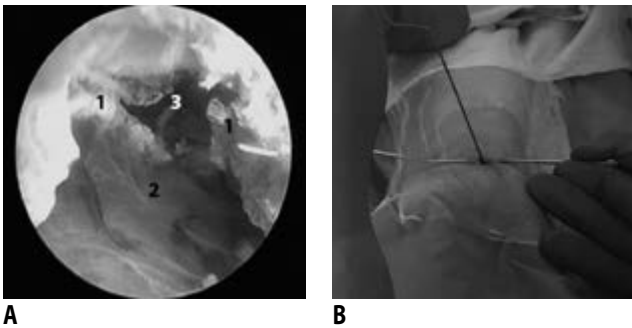
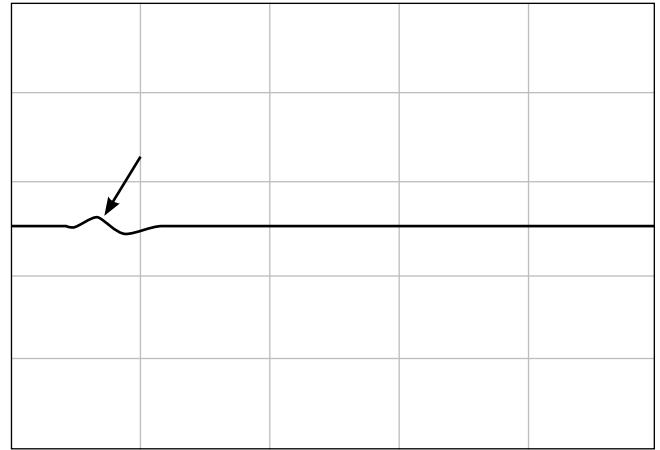


Рис. 4. А – видеоэндоскопическая визуализация: 1 – карпальная связка, 2 – срединный нерв, 3 – область деления нерва; В – этап прямой стимуляции срединного нерва

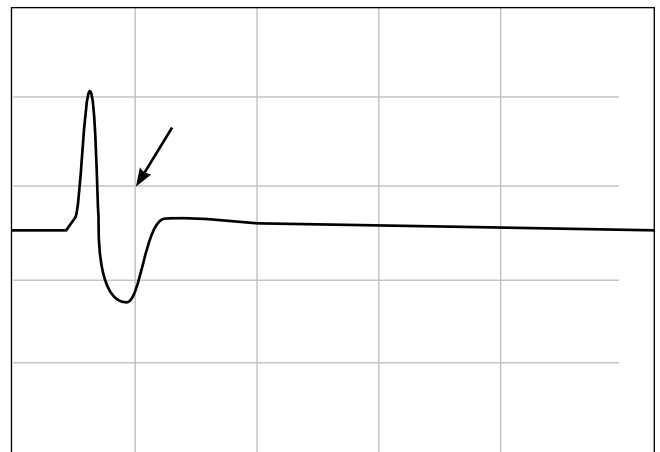
Fig. 4. А – video endoscopic imaging. 1 – carpal ligament; 2 – median nerve; 3 – region of the nerve split. В – the stage of direct stimulation of the median nerve

ориентир: при выполнении кожного разреза ориентиром является кожная складка, образованная при сопоставлении I и V пальцев (соответствует проекции прохождения срединного нерва в карпальном канале). Разрез производится поперечно карпальному каналу, длина его составляет 10–15 мм. Визуализация поперечного удерживателя и точного места его рассечения выполняются, ориентируясь на сухожилие сгибателя II пальца кисти. При правильном выполнении доступа, сместив сухожилие латеральнее и произведя рассечение карпальной связки, визуализируется срединный нерв (рис. 2).

Этап декомпрессии начинается с формирования туннелей над поперечным удерживателем в проксимальном и дистальном направлениях при помощи хирургических ножниц с тупыми концами. Туннель формируется тупо, раздвигая мягкие ткани. Данная манипуляция позволяет значительно уменьшить объем болевых ощущений в послеоперационном периоде и минимизировать риск повреждения окружающих кровеносных сосудов во время рассечения связки. Рассечение связки в проксимальном, а затем в дистальном направлениях производится с помощью ножниц с тупыми концами, строго по линии проекции хода срединного нерва (рис. 3).



А



В

Рис. 5. Снимок экрана аппарата интраоперационного электрофизиологического мониторинга. А – М-ответ на этапе визуализации срединного нерва; В – М-ответ после полного рассечения карпальной связки

Fig. 5. Intraoperative screen snapshots of the electrophysiological monitor. А – M-response at the phase of the median nerve visualization; В – M-response after complete dissection of the carpal ligament

Для рассечения связки в дистальном направлении обязательным моментом является определение проекции пальмарной дуги, которая соответствует дистальному краю тенара. Закрытое манипулирование без визуализации процесса рассечения дистальнее этой линии грозит повреждением пальмарной дуги и развитием профузного кровотечения, которое практически невозможно остановить при данном доступе.

Особенностью нашей работы явилась эндоскопическая визуализация, которая при данной методике является этапом контроля полноты декомпрессии и определения локализации крупных кровеносных сосудов. Применяется ригидный эндоскоп с оптикой 0 градусов и диаметром 3 мм. Применение рабочей вставки с каналом для ирригации значительно улучшает визуализацию. При данной методике возможно детально визуализировать срединный нерв на всем протяжении карпального канала, оценить его состояние, полноту проведенной декомпрессии, состояние гемостаза при отсутствии необходимости увеличения объема операции (рис. 4).

Мониторирование производится при помощи интраоперационного ЭМГ в режимах free run на протяжении всего хирургического вмешательства, а также в режиме прямой стимуляции на этапе выделения нерва и после полного рассечения карпальной связки (рис. 4).

Значительная разница М-ответов на этапе визуализации и по окончании рассечения карпальной связки свидетельствует о полной декомпрессии нерва и улучшении его проводящей функции (рис. 5).

Результаты

На описанный метод хирургического лечения КТС получен патент № 2615905 «Способ декомпрессии срединного нерва при карпальном туннельном синдроме».

В ходе оценки динамики болевого синдрома отмечено значительное уменьшение уровня боли уже в первые сутки после операции и сохранение полученного результата в течение 6 месяцев. Средний показатель уровня боли в кисти по ВАШ в дооперационном периоде составлял 6 [3; 7] баллов, в первые сутки отмечено его снижение до показателя 2 [1; 3] балла, причем обусловлен преимущественно незначительной болью в области послеоперационной раны. В отдаленном периоде средние значения составили 1 [0; 2] балл.

При изучении динамики поверхностной болевой чувствительности выявлено умеренное улучшение с 3 [2; 4] баллов до 2 [2; 3] баллов в первые сутки после операции и значительное восстановление уровня чувствительности через 6 мес до 1 [0; 2] балла.

В ходе проведения хирургических вмешательств в рамках исследования значимых интраоперационных осложнений не зафиксировано (N=0).

По данным УЗИ срединных нервов через 6 мес после операции, случаев недостаточной декомпрессии и неполного рассечения карпальной связки не выявлено (N=0).

В связи с уменьшением объема операции, отсутствием необходимости наложения наружных швов (проводилось ушивание подкожно-жировой клетчатки рассасывающимся шовным материалом и нанесение клеевого состава на кожные покровы), минимальным послеоперационным отеком и минимальными рисками инфицирования раны, средний срок госпитализации составил 16 [12; 24] часов.

Оценка временной нетрудоспособности при контрольной консультации показала непродолжительные сроки временной нетрудоспособности после проведенного хирургического лечения, средние значения составили 7 [5; 12] дней.

Исследование объема послеоперационного рубцово-спаечного процесса с помощью УЗИ показало наличие компримирующих срединный нерв рубцовых масс в 8,7% случаев, но сравнение данной диагностической находки с наличием соответствующей клинической картины показало отсутствие их значимости в 100% случаев.

Обсуждение

Все существующие и описанные в мировой литературе методы могут быть поделены на три типа (открытый, закрытый и эндоскопический). Открытый метод не позволяет значительно уменьшить хирургическую травму, закрытый – имеет недостаток в виде отсутствия визуализации, эндоскопический – увеличивает затраты на проведение большого объема операций за счет деликатности инструментария и сложных видов стерилизации. Предлагаемый метод представляет собой комбинацию эндоскопического контроля и закрытой декомпрессии. Степень интраоперационного воздействия на срединный нерв и восстановления проводящей функции достоверно регистрируется с помощью интраоперационного ЭМГ. Комбинирование закрытой декомпрессии, эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства, риски интраоперационных осложнений (N=0) и недостаточность декомпрессии (N=0), время пребывания в стационаре (среднее время после операции 16 [12; 24] час), затраты на проводимое лечение (сокращение затрат за счет уменьшения срока госпитализации и объема послеоперационной анальгезии), послеоперационный рубцовый процесс (количество случаев повторной компрессии нерва рубцовой тканью N=0) и реабилитационный период (средний срок временной нетрудоспособности 7 [5; 12] дней).

Выводы

Применение нового авторского комбинированного метода хирургического лечения с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга существенно уменьшает уровень болевого синдрома и чувствительных нарушений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

Разработанный метод позволяет добиться достаточной декомпрессии срединного нерва при минимальных рисках интраоперационных осложнений и хирургической травматизации.

В сравнении с существующими методиками применение описанного метода дает возможность уменьшить сроки госпитализации, временной нетрудоспособности и отдаленные послеоперационные осложнения.

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

Список литературы

1. Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Лагода Д.Ю. и др. Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома. Русский медицинский журнал 2015; 23: 1429–1432.
2. Marie P., Foix C. Atrophie isolee de l'eminence thenar d'origine nevritique, role du legamente anulaire anterieur du carpe dans la pathogenie de la lesion Revue. Neurology 1913; 21–647.
3. Learmonth J.R. The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. Surgical Clinics of North America 2000; 13: 905–933.
4. Phalen G.S. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of of six hundred fifty-four hands. J Bone Joint Surg Am. 1966; 48(2): 211–28. PMID: 5934271.
5. Taleisnik J. The palmarcutaneous branch of the median nerve and the approach to the carpal tunnel. Journal of Bone and Joint Surgery 1973; 55A: 121. PMID: 4758035.
6. Luchetti R., Amadio P. (eds.) Carpal Tunnel Syndrome. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007: 405 p. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1.
7. Crandal R.E., Weeks P.M. Multiple nerve disfunction after carpal tunnel release. Journal Hand Surgery 1988; 13A: 584–589. PMID: 3418066.
8. Amadio P.C. The Mayo Clinic and Carpal Tunnel syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1992; 67: 42–50. PMID: 1732691.
9. Lanz U. Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. Journal Hand Surgery 1977; 2: 53. PMID: 839054.

References

1. Belova N.V., Yusupova D.G., Lagoda D.Yu et al. [Current concept on the diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome]. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2015; 23: 1429–1432.
2. Marie P., Foix C. Atrophie isolee de l'eminence thenar d'origine nevritique, role du legamente anulaire anterieur du carpe dans la pathogenie de la lesion Revue. Neurology 1913; 21–647.
3. Learmonth J.R. The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. Surgical Clinics of North America 2000; 13: 905–933.
4. Phalen G.S. The carpal-tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of of six hundred fifty-four hands. J Bone Joint Surg Am. 1966; 48(2): 211–28. PMID: 5934271.
5. Taleisnik J. The palmarcutaneous branch of the median nerve and the approach to the carpal tunnel. Journal of Bone and Joint Surgery 1973; 55A: 121. PMID: 4758035.
6. Luchetti R., Amadio P. (eds.) Carpal Tunnel Syndrome. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007: 405 p. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1.
7. Crandal R.E., Weeks P.M. Multiple nerve disfunction after carpal tunnel release. Journal Hand Surgery 1988; 13A: 584–589. PMID: 3418066.
8. Amadio P.C. The Mayo Clinic and Carpal Tunnel syndrome. Mayo Clinic Proceedings 1992; 67: 42–50. PMID: 1732691.
9. Lanz U. Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. Journal Hand Surgery 1977; 2: 53. PMID: 839054.

Информация об авторах: Вершинин Андрей Вячеславович – мл. науч. сотр. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-16-53; e-mail: dr.vershinin@gmail.com;
Гуша А.О. – д.м.н., проф. РАН, зав. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Арестов С.О. – к.м.н., ст. науч. сотр. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Низаметдинова Д.М. – асп. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Andrey V. Vershinin, Junior Fellow, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367 Russia. Tel. +7(495) 490-16-53; e-mail: dr.vershinin@gmail.com;
Artem O. Gusha, D. Sci (Med.), Prof. Head of the Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey O. Arestov, PhD, Senior Fellow, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Dinara M. Nizametdinova, PhD student, Department of Neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай)

Л.И. Волкова¹, Е.Л. Турова², А.Б. Галунова², А.Э. Цориев²

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

Первичные лимфомы центральной нервной системы составляют около 5% новообразований ЦНС и 1–2% неходжкинских лимфом. В статье представлен клинический случай многоочагового поражения головного мозга с длительным (более трех лет) течением заболевания, сходным с демиелинизирующим процессом по МРТ-картине, клинически рассматриваемым как рассеянный склероз, хронический энцефалит или саркоидоз, завершившийся летальным исходом с иммуногистохимически верифицированной первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой головного мозга. Длительное течение болезни, положительный эффект от терапии глюкокортикостероидами позволяет предположить наличие у пациентки в течение трех лет до малигнизации изолированного лимфоматозного гранулематоза головного мозга, который мог развиться на фоне рассеянного склероза. Более ранней диагностике заболевания могла способствовать биопсия головного мозга, которая должна быть диагностической процедурой выбора для верификации патологического многоочагового процесса в диагностически сложных случаях.

Ключевые слова: *первичная лимфома, рассеянный склероз, лимфоматозный гранулематоз, МРТ диагностика.*

Для цитирования: Волкова Л.И., Турова Е.Л., Галунова А.Б., Цориев А.Э. Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 47–52.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.7

Difficulties in diagnosing primary cerebral lymphoma (clinical case)

Larisa I. Volkova¹, Elena L. Turova², Alla B. Golunova², Andrey E. Tsoriev²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

Primary cerebral lymphomas account for about 5% of CNS neoplasms and 1–2% of non-Hodgkin lymphomas. The article presents a clinical case of multifocal brain lesion with a long-term (more than 3 years) course of the disease, similar to the demyelinating process in the MRI picture, clinically considered as multiple sclerosis, chronic encephalitis or sarcoidosis, which ended by a lethal outcome with an immunohistochemically verified primary diffuse B-large cell lymphoma of the brain. Prolonged course of the disease and the effectiveness of glucocorticosteroids suggest the presence of isolated brain lymphomatoid granulomatosis which could develop in the background of multiple sclerosis during three years prior to malignization. Cerebral biopsy could help in the earlier diagnosis of the disease, thus it should be the diagnostic procedure of choice for verifying the pathological multifocal process in diagnostically complicated cases.

Keywords: *primary lymphoma, multiple sclerosis, lymphomatoid granulomatosis, MRI.*

For citation: Volkova L.I., Turova E.L., Golunova A.B., Tsoriev A.E. [Difficulties in diagnosing primary cerebral lymphoma (clinical case)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 47–52.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.7

Лимфома – это онкологическое заболевание лимфатической ткани, характеризующееся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит накопление патологических «опухолевых» лимфоцитов [1]. Все лимфомы разделяют на две большие группы: лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). НХЛ – это гетерогенная

группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на лечение и прогнозу [2]. Классификация НХЛ основана на типе лимфоцитов, составляющих основу опухоли: 85% приходится на В-клеточные лимфомы, по 15% – на Т-клеточные лимфомы и лимфомы, основу которых составляют клетки, напоминающие натуральные киллеры (NK) [3].

Первичная лимфома ЦНС является редкой формой неходжкинской лимфомы с начальной локализацией в головном или спинном мозге. Впервые данная опухоль описана в 1929 г. Первичные лимфомы ЦНС составляют около 5% новообразований ЦНС и 1–2% неходжкинских лимфом [1]. В последние годы отмечается отчетливое увеличение первичного поражения ЦНС. Болеют преимущественно мужчины. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2; при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) 90% составляют мужчины [2]. Встречается во всех возрастных группах, чаще у лиц старшего возраста; возрастная медиана составляет 55 лет [2].

Наиболее часто лимфомы ЦНС развиваются у больных с врожденной и приобретенной несостоятельностью или дефектом иммунитета (врожденный синдром Вискотта-Олдрича, синдром дефицита IgA, СПИД). Механизм развития поражения ЦНС не ясен. Ятрогенный иммунодефицит также влияет на развитие этих опухолей, в первую очередь это относится к трансплантации органов с развитием вторичной иммуносупрессии. Отмечается повышение риска при аутоиммунных заболеваниях, саркоидозе. Определенную роль в патогенезе лимфом ЦНС играет вирус Эпштейна-Барр.

Особенностями первичных НХЛ ЦНС является развитие опухоли из клеток, отсутствующих в нормальной структуре головного мозга, крайне неблагоприятный прогноз, быстрое ухудшение общего состояния больных с развитием тяжелых неврологических проявлений.

Выделяют следующие клинические варианты первичных лимфом ЦНС: одиночные или множественные лимфомы (наиболее частый вариант); диффузная менингеальная или перивентрикулярная инфильтрация; инфильтрация сетчатки или стекловидного тела (может предшествовать паренхиматозной или менингеальной опухоли); лимфомы спинного мозга.

Клиническая картина первичной лимфомы ЦНС характеризуется признаками внутричерепной гипертензии, эпилептическими приступами, менингеальными симптомами, когнитивными нарушениями, поражением черепных нервов. Очаговая неврологическая симптоматика зависит от локализации опухоли [3]. В 50% опухоли локализируются в лобных долях. У 40% больных поражаются глубокие структуры головного мозга, сопровождающиеся сонливостью, вплоть до летаргии, нарушением психики. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при первичной лимфоме ЦНС характеризуется повышением белка, иногда свыше 1,5 г/л, плеоцитозом (у 50% больных) с опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами. Первичное поражение спинного мозга сопровождается нарушением двигательных функций, позднее присоединяются нарушения чувствительности и боли, спинномозговая жидкость без патологии. Лептоменингеальный вариант сопровождается краниальной невропатией, прогрессирующим люмбосакральным корешковым синдромом, повышением давления ЦСЖ, плеоцитозом.

Симптомы интоксикации встречаются редко (менее 2%), но заболевание часто сопровождается значительным повышением уровня лактатдегидрогеназы.

Трудности диагностики первичных лимфом ЦНС обусловлены отсутствием специфических клинических симптомов, нормальным анализом крови и биоптата костного мозга.

При КТ головного мозга обнаруживаются изоденсивные или гиперденсивные очаги. При МР-томографии выявляются одиночные или множественные образования, имеющие неправильные и непрерывные контуры, гомогенно накапливающие контрастное вещество. Очаги располагаются чаще в лобных, теменных и височных долях, также встречаются и в проекции базальных ганглиев, мозолистом теле, таламусе. В T1-режиме выявляются гипointенсивные очаги, в T2-режиме – гиперинтенсивные с зоной умеренного отека. Типичным признаком данного вида внутричерепных опухолей является уменьшение и/или исчезновение очагов поражения после курса кортикостероидов. МРТ-картина лимфомы может напоминать МРТ при рассеянном склерозе. Однако при лимфомах чаще встречается вовлечение в патологический процесс серого вещества головного мозга.

Основным методом диагностики служит стереотаксическая биопсия с иммуногистохимическим исследованием биоптата [3].

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими опухолями головного мозга, метастазами, герпетическим энцефалитом, рассеянным склерозом (РС), токсоплазмозным энцефалитом на фоне ВИЧ.

Оптимальные терапевтические подходы в лечении первичных лимфом ЦНС не найдены. Хирургическое лечение наименее оптимально. Используется системная химиотерапия с последующей лучевой терапией. При современной терапии средняя выживаемость при первичной лимфоме ЦНС – 18 мес; при этом 10-летняя выживаемость составляет 8%, а 5-летняя – 15%.

Представленный *клинический случай* демонстрирует сложности диагностики данного заболевания.

Больная М., 55 лет (01.11.1955 г.р.), поступила в неврологическое отделение ГУЗ «СОКБ № 1» 8 октября 2010 г. в плановом порядке. При поступлении предъявляла жалобы на снижение памяти, головную боль и снижение слуха.

Дебют заболевания в январе 2007 г. с впервые возникшего генерализованного судорожного приступа. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В анамнезе операция по поводу мезотимпанита. При первой МРТ головного мозга (22.04.2007) выявлен очаг в белом веществе левой лобной доли с четкими контурами, гиперинтенсивный в режиме T2 – 35×11 мм без перифокального отека и в правой лобной доле до 9 мм. При введении контрастного вещества (КВ) (25.04.2007): в лобных долях очаги гиперинтенсивного контрастирования справа размерами 2 и 5 мм, слева группа 2–11 мм. Больше данных за демиелинизирующий процесс в стадии активного воспаления (рассеянный склероз – РС). В последующем выполнено еще четыре МРТ (май, сентябрь и декабрь 2007 и май 2008), на которых в динамике отмечалось исчезновение ряда очагов, прекращение накопления КВ в сохранявшихся очагах. Среди заключений фигурировали: демиелинизирующий процесс, очаговый энцефалит, последствия коркового инфаркта.

Пациентка с 2007 по 2010 гг. наблюдалась с диагнозом: очаговое поражение головного мозга неясной этиологии. Симптоматическая эпилепсия. С 2007 по 2009 гг. принимала вальпроат. Состояние больной было стабильным до 2010 г. В июне 2010 г. стали беспокоить головные боли, головокру-

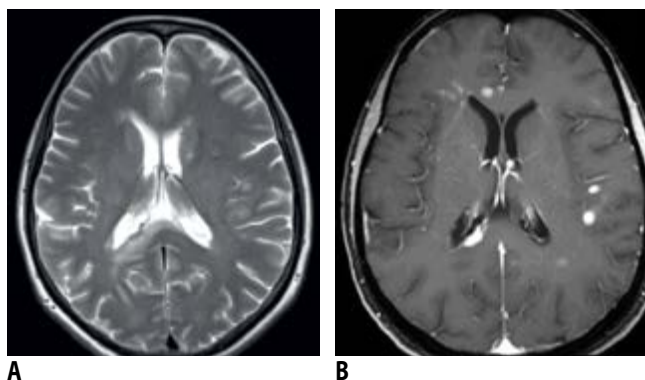


Рис. 1. МРТ 01.07.2010. Очаговые изменения в белом веществе полушарий мозга, подкорковых структурах слева, мозжечке

Fig. 1. MRI, 01.07.2010. Focal brain lesions in the white matter of cerebral hemispheres, subcortical structures, cerebellum

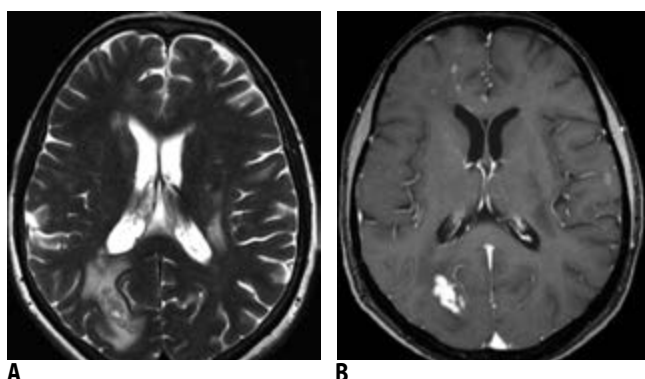


Рис. 2. МРТ 16.09.2010. Появление новых очагов, в т.ч. сливных, в белом веществе, а также исчезновение ряда очагов; полукольцевое накопление контраста в новых очагах. Заключение: картина, характерная для рассеянного склероза с наличием активных и неактивных очагов, отрицательная динамика по степени выраженности генерализованной церебральной атрофии

Fig. 2. MRI, 16.09.2010. Appearance of new lesions, including confluent lesions, in the white matter and the disappearance of some lesions; incomplete ring (open) pattern of gadolinium enhancement of new lesions. Conclusion: findings characteristic for multiple sclerosis with the presence of active and chronic lesions and an increase in the severity of brain atrophy

жение. На МРТ головного мозга (16.07.2010) – очаговый процесс в белом веществе полушарий мозга, подкорковых структурах слева, мозжечке (рис. 1). 23.08.2010 развился второй генерализованный судорожный приступ. С этого времени родственники стали отмечать у больной снижение памяти и нарастание замедленности движений. Пациентка переведена на прием карбамазепина 200 мг/сут. При МРТ головного мозга в динамике через 2 мес (16.09.2010) отмечено появление новых очагов, в которых определялось полукольцевое накопление КВ. Картина интерпретирована как характерная для РС (рис. 2).

Повторный генерализованный судорожный приступ развился 06.10.2010 на фоне трехдневной самостоятельной отмены антиконвульсантов. Больная госпитализирована в неврологическое отделение СОКБ № 1; при поступлении состояние пациентки было удовлетворительное, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин. В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных знаков не выявлено, опущен правый угол рта, диффузное снижение силы в конечностях до 4 б. без чувствительных нарушений, легко выражен синдром паркинсонизма (гипокинезия и повышение тонуса

в конечностях по экстрапирамидному типу), рефлексы высокие с акцентом справа и симптомом Бабинского с 2-х сторон, мимопадание при выполнении пальценосовой пробы (ПНП) с двух сторон, когнитивный дефицит со снижением памяти.

В дальнейшем состояние больной прогрессивно ухудшалось: 11.10.2010 – развилась дезориентация в месте, во времени и пространстве; психомоторное возбуждение, появился горизонтальный нистагм (больше влево), 12.10.2010 – оценка когнитивных функций по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) – 16 баллов (деменция умеренной степени). Начата пульс-терапия ГКС в течение 5 дней с постепенным снижением дозы рег ос в дозе 40 мг/сут в сочетании с сеансами плазмафереза № 3. На этом фоне пациентка стала более ориентирована, но появилась повышенная сонливость и жалобы на снижение зрения. На МРТ головного мозга от 12.10.2010: отмечается появление новых (в т.ч. сливных) очагов в белом веществе, увеличение в размерах ряда очагов, интенсивное, в т.ч. полукольцевое накопление КВ в новых (правая лобная доля, ствол мозолистого тела, полуовальный центр слева) и старых очагах. Картина расценивалась как характерная для РС (рис. 3). На МРТ шейного отдела спинного мозга от 18.10.2010 патологии не выявлено.

С 15.10.2010. присоединились глазодвигательные нарушения: ограничение движения глазных яблок вверх и кнаружи, появился горизонтальный нистагм, выросли проявления синдрома паркинсонизма (усиление гипокинезии и нарастание экстрапирамидного тонуса в конечностях по типу «зубчатого колеса» с акцентом слева), появился статический тремор в руках, рефлекторный фон оставался высоким без асимметрии. Через 5 дней (20.10.2010) появился птоз слева, наружная и внутренняя офтальмоплегия

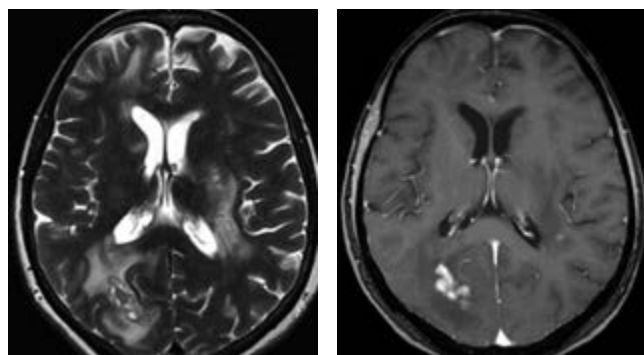


Рис. 3. МРТ от 12.10.2010. Отмечается появление новых (в т.ч. сливных) очагов в белом веществе, увеличение в размерах ряда очагов на прежних МРТ; интенсивное, в т.ч. полукольцевое накопление контрастного вещества в новых (правая лобная доля, ствол мозолистого тела, полуовальный центр слева) и старых очагах. Заключение: картина, характерная для рассеянного склероза с наличием активных и неактивных очагов; отрицательная динамика от 16.09.2010. в появлении новых (в т.ч. активных) и увеличение в размерах некоторых старых очагов

Fig. 3. MRI, 12.10.2010. Appearance of new lesions (including confluent lesions) in the white matter, enlargement of previous lesions; intensive, including open ring gadolinium enhancement of new lesions (right frontal lobe, corpus callosum body, left semioval center) and previous lesions. Conclusion: Findings characteristic for multiple sclerosis with active and chronic lesions. Radiological deterioration compared with 16.09.2010 scans: new lesions (including active) and enlargement of some previous lesions detected

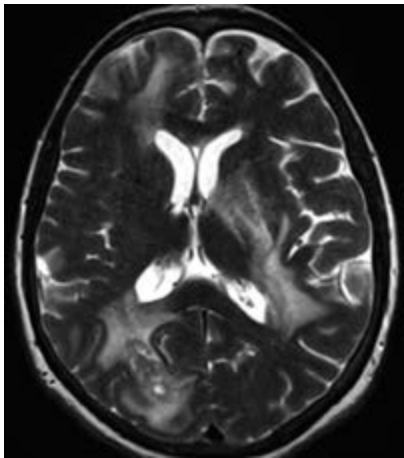


Рис. 4. МРТ от 25.11.2010. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в мозолистом теле, лобных долях
Fig. 4. MRI, 25.10.2010. Radiological improvement: lesions size decrease in corpus callosum, frontal lobes

слева. Пациентка была переведена на ежедневный прием преднизолона 60 мг/сут (1 мг/кг), леводопы/карбидопы 187,5/18,75 мг/сут в сочетании с сосудистой, нейротрофической и антиоксидантной терапией. На этом фоне состояние пациентки улучшилось, уменьшилась степень выраженности паркинсонического синдрома, регрессировало психомоторное возбуждение, пациентка стала ориентированной, обслуживала себя. МРТ головного мозга (25.11.2010) подтвердила положительную динамику в виде уменьшения размеров очагов в мозолистом теле и лобных долях (рис. 4).

При лабораторных исследованиях: общий анализ крови, мочи; биохимическое исследование крови – в пределах нормы; ЦСЖ – бесцветная, прозрачная, цитоз – 2 лимфоцитов/мм³, белок – 0,33 г/л, хлориды – 116 ммоль/л, глюкоза – 3,0 ммоль/л. При серологических исследованиях крови и ЦСЖ выявлены антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) – IgG в титре 1/10 в ЦСЖ и IgG в титре 1/400 в крови; к вирусу простого герпеса (ВПГ) – IgG в титре 1/80 в ЦСЖ и IgG в титре 1/6400; антител к вирусу Эпштейна-Барр и токсоплазме в ЦСЖ и крови не обнаружено. КТ органов грудной клетки – без патологии.

Нейрофизиологические исследования: при электроэнцефалографии (ЭЭГ) – выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности (БЭА) по органическому типу с заинтересованностью срединно-стволовых структур на мезэнцефальном уровне; межполушарной асимметрии, истинной эпилептической активности и очаговых изменений не выявлено; при исследовании электромиографии (ЭМГ) и вызванных потенциалов (ВП): признаки выраженной атрофии обоих зрительных нервов, больше справа, на фоне выраженной дисфункции обоих зрительных анализаторов по демиелинизирующему типу и умеренная дисфункция обоих соматосенсорных анализаторов по смешанному типу, с преобладанием атрофии справа; признаки выраженной аксональной невропатии малоберцовых нервов, больше справа. При офтальмоскопии на глазном дне слева выявлены признаки перипапиллярной атрофии, на периферии сетчатки растянута, усилен сосудистый рисунок, отмечается перераспределение пигмента.

Дифференциальный диагноз проводился между рассеянным склерозом и нейросаркоидозом. Несмотря на то что рентгенологами картина МРТ расценивалась однозначно как РС, клиническая картина заболевания не соответствовала диагностическим критериям РС. Учитывая дебют заболевания с эпилептических припадков, прогрессирующий характер заболевания, наличие экстрапирамидной симптоматики, поражение черепных нервов, когнитивный дефицит, клиническая диагностика складывалась в пользу нейросаркоидоза.

Больная выписана 3 ноября 2010 г. в относительно удовлетворительном состоянии, рекомендован дальнейший прием преднизолона 50 мг/сут, холина альфосцерата, карбамазепина, леводопы/карбидопы.

Со слов родственников состояние пациентки после выписки было стабильным в течение 3 сут, затем стало прогрессивно ухудшаться: выросла общая слабость, появились безынициативность, нарушение глотания (26.11.2010 установлен назогастральный зонд); с 29.11.2010 – подъем температуры до 38–39° С. 06.12.2010 пациентка была самостоятельно доставлена родственниками в СОКБ № 1 в крайне тяжелом состоянии. Во время транспортировки произошла остановка дыхательной деятельности. Пациентка была переведена в реанимационно-анестезиологическое отделение, интубирована, начато проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В неврологическом статусе: кома 3–4 балла, зрачки широкие без фотореакций, анизокория; расходящееся косоглазие за счет левого глаза, диффузная мышечная гипотония, арефлексия. При фибробронхоскопии признаков аспирации не выявлено; на рентгенографии легких – патологии не выявлено. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, развилась асистолия. Реанимационные мероприятия без эффекта, и 6 декабря 2010 г. в 13:30 зафиксирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома головного мозга с поражением лобных, затылочных долей и подкорковых ядер (иммуногистохимическое исследование № 90 от 31.12.2010). **Осложнения:** Диффузная дистрофически-атрофическая энцефаломиелопатия. Двусторонняя мелкоочаговая пневмония. Неравномерное кровенаполнение и паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Гиалиново-капельный нефроз. Обтурирующий красный тромб глубоких вен голени. Тромбоэмболия левой нижней долевой ветви легочной артерии.

Обсуждение

Учитывая высокую продолжительность жизни без какой-либо терапии (45 мес) после дебюта заболевания, периоды обострений и ремиссий, положительный эффект от терапии ГКС и крайне неблагоприятный прогноз при первичных лимфомах ЦНС (со средней продолжительностью жизни 18 мес на фоне химио- и лучевой терапии), складывалось впечатление о наличии у пациентки демиелинизирующего и опухолевого поражения головного мозга. В литературе нам удалось отыскать такой патологический процесс, как «лимфоматоидный гранулематоз», которым можно было объяснить особенности течения болезни.

Лимфоматоидный гранулематоз (ЛГ) – редкое, преимущественно системное заболевание, связываемое с инфекцией

вирусом Эпштейна-Барр. Характеризуется наличием периваскулярных ангиоцентричных полиморфноклеточных инфильтратов. Наиболее часто поражает легкие, почки и головной мозг [4]. Вовлечение ЦНС отмечается в 30% случаев [5]. Описаны также случаи изолированного церебрального поражения [5–8]. Примерно у половины пациентов с системным ЛГ отмечаются церебральные проявления на МРТ, которые идентичны таковым и при изолированной церебральной форме. Основными вариантами поражения головного мозга при ЛГ являются [9–11]: 1) множественные паренхиматозные очаги, преимущественно в белом веществе, высокой интенсивности на T2-взвешенных изображениях за счет повышенного содержания жидкости в них, точно либо линейно накапливающие контраст. Такой характер очагов отмечался и в описываемом случае; 2) вовлечение мягкой мозговой оболочки и черепных нервов с накоплением контраста в них; 3) поражение твердой мозговой оболочки, также с накоплением в ней контраста; 4) инфильтрация сосудистых сплетений боковых желудочков, сопровождающаяся их утолщением и интенсивным контрастированием; 5) формирование объемных образований головного мозга с перифокальным отеком, накоплением контраста в них, что затрудняет дифференциальную диагностику с опухолевым поражением, в частности, с лимфомой ЦНС.

Особенностью нашего случая было преобладание в начале заболевания множественных мелких очагов в белом веществе, локализованных в типичных для демиелинизирующего процесса местах: перивентрикулярно, юкстакортикально, в задней ямке. Кроме того, в очагах отмечалось характерное для рассеянного склероза накопление контраста: кольцевидное, незамкнутое кольцевидное и точечное краевое. Применение ГКС приводило к исчезновению, либо уменьшению очагов, а также к прекращению либо значительному уменьшению выраженности накопления контраста в них. Подобный феномен связывают с мембраностабилизирующим эффектом ГКС и нормализацией функции гематоэнцефалического барьера, что приводит к прекращению попадания контрастного препарата в межклеточное пространство. Такое неспецифическое действие ГКС на выраженность контрастирования патологических процессов на МРТ наблюдается при самом широком спектре как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний, в том числе лимфоме, лимфоматоидном гранулематозе,

а также рассеянном склерозе, что делает данный феномен малопригодным для дифференциальной диагностики. При дальнейшем течении заболевания в нашем случае наблюдалось формирование объемных образований перивентрикулярно и субкортикально, с объемным воздействием на окружающие структуры, и, наконец, непосредственно перед неблагоприятным исходом отмечался рост этих образований. Мы предполагаем, что период максимального их роста и был связан с малигнизацией ранее существовавшего доброкачественного процесса и перехода его в В-клеточную лимфому, которая была выявлена при аутопсии.

Длительное течение, сходная с демиелинизирующим процессом МРТ-картина, а также последующее ухудшение и малигнизация позволяют нам предположить наличие у пациентки в течение трех лет до малигнизации изолированного лимфоматоидного гранулематоза головного мозга. Случаи такой трансформации ЛГ известны и описаны в литературе, где В-клеточная лимфома считается 3Б стадией лимфоматоидного гранулематоза и возникает вследствие несвоевременной диагностики либо неадекватного лечения. Кроме того, имеются описания Т-клеточной лимфомы, возникшей на фоне ЛГ. Частота трансформации ЛГ в лимфому составляет, по разным данным, от 31 до 57% [11, 12]. Затруднения в дифференциальной диагностике демиелинизирующего и опухолевого процесса связаны с литературными данными о случаях возникновения лимфомы ЦНС на фоне рассеянного склероза [13, 14]. Недостатком клинического обоснования трансформации лимфоматоидного гранулематоза в лимфому является отсутствие прижизненной верификации. Однако мы сочли необходимым ознакомить неврологов с такой редкой патологией и необходимо включения этого заболевания в дифференциально-диагностический ряд с РС.

Таким образом, дифференциальный диагноз многоочагового поражения головного мозга часто вызывает затруднения, особенно при атипичной клинике и МРТ-картине заболевания. Своевременная церебральная биопсия, особенно при подозрении на опухолевые или лимфоматозные процессы, остается методом выбора для верификации патологического процесса в диагностически сложных случаях.

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

Список литературы

1. Серяков А.П., Дамулин И.В., Дегтерев Д.А. Первичная лимфома центральной нервной системы. Неврологический журнал. 2007; 5: 9–14.
2. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая гематология. Под ред. М.А. Волковой. М: Медицина. 2001; 724–757.
3. Ковалева А.В., Симонян В.А., Евтущенко С.К. и др. Первичная лимфома головного мозга (случай из практики). Международный неврологический журнал. 2010; 3: 33.
4. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Filley C.M., Bitter M.A. Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (lymphomatoid granulomatosis). Surg Neurol. 1992; 37: 130–137. PMID: 1546376.
5. Hu Y.H., Shao E.D., Wu J.L., Meng X.B. Isolated neurological involvement of lymphomatoid granulomatosis. Chinese Medical Journal. 2010; 123(21): 3163–3166. PMID: 21162976.
6. Bae W.K., Lee K.S., Kim P.N. et al. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain-case report. J Korean Med Sci. 1991; 6(3): 255–259. PMID: 1777130 DOI: 10.3346/jkms.1991.6.3.255.
7. González-Darder J.M., Vera-Román J.M., Pseudo-Martínez J.V. et al. Tumoral presentation of primary central nervous system lymphomatoid granulomatosis. Acta Neurochir (Wien). 2011; 153(10): 1963–1970. PMID: 21792698 DOI: 10.1007/s00701-011-1088-0.

References

1. Seryakov A.P., Damulin I.V., Degterev D.A. [Primary central nervous system lymphoma]. Neurological journal. 2007; 5: 9–14. (In Russ.)
2. Poddubnaya I.V. [Non-Hodgkin lymphoma] In: [Clinical hematology]. Klinicheskaya gematologiya. M.A. Volkova (Ed.). Moscow: Meditsina. 2001; 724–757. (In Russ.)
3. Kovaleva A.V., Simonyan V.A., Evtushenko S.K. et al. [Primary cerebral lymphoma (clinical case)]. Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal. 2010; 3: 33. (In Russ.)
4. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Filley C.M., Bitter M.A. Central nervous system angiocentric, angiodestructive T-cell lymphoma (lymphomatoid granulomatosis). Surg Neurol. 1992; 37: 130–137. PMID: 1546376.
5. Hu Y.H., Shao E.D., Wu J.L., Meng X.B. Isolated neurological involvement of lymphomatoid granulomatosis. Chinese Medical Journal. 2010; 123(21): 3163–3166. PMID: 21162976.
6. Bae W.K., Lee K.S., Kim P.N. et al. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain-case report. J Korean Med Sci. 1991; 6(3): 255–259. PMID: 1777130 DOI: 10.3346/jkms.1991.6.3.255.
7. González-Darder J.M., Vera-Román J.M., Pseudo-Martínez J.V. et al. Tumoral presentation of primary central nervous system lymphomatoid granulomatosis. Acta Neurochir (Wien). 2011; 153(10): 1963–1970. PMID: 21792698 DOI: 10.1007/s00701-011-1088-0.

8. Forman S., Rosenbaum P.S. Lymphomatoid granulomatosis presenting as an isolated unilateral optic neuropathy. A clinicopathologic report. *J. Neuroophthalmol.* 1998; 18(2): 150–152. PMID: 9621274.
 9. Patsalides A.D., Atac G., Hedge U. et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology.* 2005; 237(1): 265–273. PMID: 16100084 DOI: 10.1148/radiol.2371041087.
 10. Podlas H.B., Gritzman M.C., Thomaidis S., Roos H. CT of CNS lesions in lymphomatoid granulomatosis: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9: 592–594. PMID: 3132835.
 11. Ng P., Dwyer R., Hughes A., Despas P. Lymphomatoid granulomatosis: case report and review of the literature. *Australas Radiol.* 1997; 41: 57–62. PMID: 9125071.
 12. Demetrick D.J., Hamilton M.G., Curry B., Tranmer B.I. Epstein-Barr virus-associated primary B-cell lymphoproliferative disorder of the cerebellum in an immune competent man. *Cancer.* 1992; 70: 519–528. PMID: 1319819.
 13. Burgetova A., Seidl Z., Vaneckova M., Jakoubkova M. Concurrent occurrence of multiple sclerosis and primary CNS lymphoma: a case report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(6): 867–870. PMID: 19112415.
 14. Yang J.H., Wu S.L. Multiple sclerosis preceding CNS lymphoma: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2007; 16(2): 92–97. PMID: 17685133.
8. Forman S., Rosenbaum P.S. Lymphomatoid granulomatosis presenting as an isolated unilateral optic neuropathy. A clinicopathologic report. *J. Neuroophthalmol.* 1998; 18(2): 150–152. PMID: 9621274.
 9. Patsalides A.D., Atac G., Hedge U. et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology.* 2005; 237(1): 265–273. PMID: 16100084 DOI: 10.1148/radiol.2371041087.
 10. Podlas H.B., Gritzman M.C., Thomaidis S., Roos H. CT of CNS lesions in lymphomatoid granulomatosis: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9: 592–594. PMID: 3132835.
 11. Ng P., Dwyer R., Hughes A., Despas P. Lymphomatoid granulomatosis: case report and review of the literature. *Australas Radiol.* 1997; 41: 57–62. PMID: 9125071.
 12. Demetrick D.J., Hamilton M.G., Curry B., Tranmer B.I. Epstein-Barr virus-associated primary B-cell lymphoproliferative disorder of the cerebellum in an immune competent man. *Cancer.* 1992; 70: 519–528. PMID: 1319819.
 13. Burgetova A., Seidl Z., Vaneckova M., Jakoubkova M. Concurrent occurrence of multiple sclerosis and primary CNS lymphoma: a case report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(6): 867–870. PMID: 19112415.
 14. Yang J.H., Wu S.L. Multiple sclerosis preceding CNS lymphoma: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2007; 16(2): 92–97. PMID: 17685133.

Информация об авторах: Волкова Лариса Ивановна — д.м.н., зав. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет. 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. E-mail: vli@okb1.ru;

Турова Е.Л. — к.м.н., врач-невролог областного центра рассеянного склероза, ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия;

Галунова А.Б. — зав. неврол. отд. ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия;

Цориев А.Э. — к.м.н., врач лучевой диагностики, рентгенологич. отд. ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

Information about the authors: Larisa I. Volkova, D.Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University. 620102, Russia, Ekaterinburg, ul. Volgogradskaya, 185, e-mail: vli@okb1.ru;

Elena L. Turova, PhD, Neurologist, Regional Center of Multiple Sclerosis, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia;

Alla B. Galunova, Head of the Neurology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia;

Andrey E. Tsoriev, PhD, Radiologist, Radiology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

Доброкачественная внутричерепная гипертензия: клинические наблюдения

Р.В. Магжанов¹, А.И. Давлетова¹, К.З. Бахтиярова¹, Е.В. Первушина², В.Ф. Туник^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Сложность диагностики доброкачественной внутричерепной гипертензии обусловлена низкой специфичностью симптоматики. Для своевременной постановки диагноза и исключения вторичной природы заболевания порой необходимо провести целый комплекс дополнительных обследований. В статье описаны два клинических случая доброкачественной внутричерепной гипертензии, представлявших определенные диагностические трудности. У первой пациентки заболевание развилось на фоне железодефицитной анемии, гиперпролактинемии и ожирения, проводилась консервативная терапия диуретиками, кортикостероидами, также были выполнены лечебные люмбальные пункции. У второй – на фоне недавних родов в анамнезе, избыточной массы тела, нелактационного мастита; вследствие неэффективности медикаментозного лечения проведено оперативное вмешательство – вентрикулоперитонеальное шунтирование с временным положительным эффектом, позже диагностирован рак молочной железы. Также рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза и клинической картины заболевания. Уделено внимание тактике лечения таких пациентов.

Ключевые слова: доброкачественная внутричерепная гипертензия, железодефицитная анемия, гиперпролактинемия, рак молочной железы.

Для цитирования: Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Бахтиярова К.З. и др. Доброкачественная внутричерепная гипертензия: клинические наблюдения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 53–59.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.8

Benign intracranial hypertension: clinical observations

Rim V. Magzhanov¹, Anzhelika I. Davletova¹, Klara Z. Bakhtiyarova¹, Ekaterina V. Pervushina², Valeriy F. Tunik^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

The complexity of diagnosing benign intracranial hypertension is associated with the low specificity of symptoms. For a timely diagnosis and exclusion of the secondary nature of the disease, it is sometimes necessary to conduct a broad range of additional examinations. The article describes 2 cases of benign intracranial hypertension, representing a diagnostic challenge. In the first case the disease developed in a patient with iron deficiency, hyperprolactinemia and obesity. The patient was treated with diuretics and corticosteroids, therapeutic lumbar punctures were performed. In the second case the disease developed in a patient with recent childbearing, obesity and mastitis. Due to the ineffectiveness of drug therapy surgery was carried out – ventriculoperitoneal shunting was performed with a temporary positive effect. Later breast cancer was diagnosed. The etiology, epidemiology, pathogenesis and symptoms of the disease are discussed. Particular attention is focused on the treatment of benign intracranial hypertension.

Keywords: benign intracranial hypertension, iron deficiency, hyperprolactinemia, breast cancer.

For citation: Magzhanov R.V., Davletova A.I., Bakhtiyarova K.Z. et al. [Benign intracranial hypertension: clinical observations]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 53–59.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.8

Введение

Доброкачественная внутричерепная гипертензия (ДВЧГ) – состояние, характеризующееся повышением ликворного давления без изменения состава спинномозговой жидкости при отсутствии внутричерепного объемного образования. Также в литературе встречается синоним данного заболевания – «псевдоопухоль мозга» [1].

Внутричерепная гипертензия может развиваться вследствие многих причин: травм головы, эндокринных нарушений с изменением гормонального статуса и ожирением, тром-

боза венозных синусов твердой мозговой оболочки, хронических заболеваний почек, длительного приема антибиотиков и глюкокортикоидов, отравлений тяжелыми металлами, системных заболеваний соединительной ткани, инфекционных поражений оболочек мозга и др. [2]. Описано также повышение внутричерепного давления при железодефицитной анемии [3]. Иногда причину развития внутричерепной гипертензии установить не удается, и тогда она расценивается как идиопатическая. Чаще болеют женщины 30–50 лет с избыточным весом, изменением гормонального статуса в виде нарушения менструального цикла. Особенно велик риск возникновения данного со-

стояния у этих пациенток во время и после беременности и при приеме оральных контрацептивов [4]. Частота синдрома ДВЧГ в общей популяции составляет около 0,9 случаев на 100 000 населения [5]. Среди женщин с избыточным весом показатели выше: 11,9 случаев на 100 000 населения [6]. В настоящее время имеет место тенденция к увеличению заболеваемости ДВЧГ в связи с ростом населения, страдающего ожирением [7].

Патогенетические схемы развития ДВЧГ раскрыты не до конца. Согласно одной из теорий, повышение давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) развивается вследствие нарушения ее всасывания через грануляции паутинной оболочки и/или экстракраниальные лимфатические сосуды [8, 9]. Некоторые исследования демонстрируют, что причиной ДВЧГ может быть тромбоз венозных синусов [10, 11]. В данном случае происходит увеличение давления крови внутри синусов, что приводит к увеличению объема церебральной крови и в итоге – к повышению сопротивления оттока ЦСЖ [12]. Неоднозначна роль избыточного веса в развитии ДВЧГ. Существует предположение [13], что ожирение приводит к повышению внутрибрюшного давления, что ведет к затруднению венозного оттока от головного мозга и увеличению внутричерепного давления. Другие исследователи полагают, что ожирение ведет к ДВЧГ опосредованно через гормональные механизмы [14]. У пациентов с эндокринными нарушениями повышение внутричерепного давления может развиваться вследствие увеличения секреции ЦСЖ [15], а также в результате нарушения всасывания ЦСЖ через арахноидальные грануляции, так как оба этих механизма могут быть гормонально зависимыми.

Картина ДВЧГ складывается из трех основных групп симптомов: головная боль, очаговая неврологическая симптоматика, офтальмологические расстройства.

Головная боль встречается у 90–94% пациентов с ДВЧГ, может иметь пульсирующий характер, сопровождается тошнотой, быть диффузной или локальной (ретроорбитальной). Также у 58% пациентов встречается шум в ушах, описываемый ими как «свист» и часто имеющий позиционный характер [16, 17].

Очаговая неврологическая патология представлена двусторонним поражением отводящих нервов, которое наблюдается в трети случаев [12]. Редко встречается поражение лицевого нерва [2].

Нарушение зрения является одним из осложнений ДВЧГ, которое проявляется в виде «тумана» перед глазами, снижения остроты и сужения поля зрения по туннельному типу в одном или обоих глазах [2, 17, 18]. В большинстве случаев данные симптомы носят временный характер, что объясняется транзиторной ишемией зрительного нерва под действием повышенного внутричерепного давления. Однако ДВЧГ может привести и к слепоте. При офтальмологическом исследовании выявляется отек диска зрительного нерва [2, 17], выраженность которого коррелирует со степенью нарушения зрения. Однако у некоторых пациентов отек диска может в дальнейшем уменьшаться в связи с гибелью аксонов зрительного нерва.

На МРТ головного мозга и орбит у пациентов с ДВЧГ можно обнаружить следующие особенности: «пустое» турецкое седло (70%); расширение перипапиллярного субарахноидального пространства (45%) и вертикальную извитость зрительного нерва (40%); уплощение заднего полюса склеры (80%); интраокулярную протрузию преламинарной части зрительного нерва (30%) [19]. Другим, нечасто встречающимся признаком внутричерепной гипертензии является уменьшение размера желудочков мозга [20]. При проведении МР-венографии можно выявить нарушение проходимости одного из поперечных синусов [18].

Основным средством медикаментозного лечения ДВЧГ считается ацетазоламид. Препаратами второй линии являются топирамат, фуросемид, кортикостероиды [7]. При неэффективности консервативной терапии прибегают к хирургическому лечению. Часто проводят различные шунтирующие операции (люмбо-перитонеальное, вентрикулоатриальное, вентрикуло-перитонеальное шунтирование) [2]. Наиболее широко применяемым методом является люмбо-перитонеальное шунтирование. Суть вмешательства заключается в установке катетера в субарахноидальное пространство спинного мозга с погружением дистального его конца в брюшную полость [12]. Операцию вентрикулоперитонеального шунтирования проводят реже в связи с тем, что у пациентов с ДВЧГ желудочки иногда оказываются сужены, и тем самым затрудняется установка шунта. Эффективность шунтирующих операций достигает 95% [21].

Также у пациентов с внутричерепной гипертензией проводят декомпрессию зрительных нервов в области костных каналов и фенестрацию оболочек зрительного нерва [12]. Данные литературы свидетельствуют о довольно высокой эффективности этих видов оперативного вмешательства [22–24], однако выполнение их ограничено в связи с высокой технической сложностью [12].

Ниже представлены клинические наблюдения двоих пациенток с ДВЧГ.

Ниже представлены клинические наблюдения двоих пациенток с ДВЧГ.

Клинический случай 1. Пациентка Б., 28 лет, заболела в сентябре 2015 г., когда повысилась температура до 39°C, появились боли в ухе, кашель, общая слабость, головокружение, тошнота. Была госпитализирована в центральную районную больницу по месту жительства. В анализе выявлены снижение гемоглобина до 57 г/л, гематокрита – до 19%, сывороточного железа – до 1,8 мкмоль/л, ЛОР-патологии не было. Выставлен диагноз «Хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени. Сопутствующее заболевание: хронический бронхит, обострение». Получала терапию: фолиевая кислота, железа сульфат, эритроцитарная масса 1 доза объемом 230,0 мл, амброксол, эритромицин. На фоне лечения наблюдалось улучшение общего состояния, нормализация температуры тела. Через 2 нед стационарного лечения: гемоглобин – 85 г/л, гематокрит – 27%, сывороточное железо – 3,6 ммоль/л. Амбулаторно продолжала принимать препараты железа.

Через несколько дней после выписки из стационара пациентка начала замечать некоторое «затуманивание» в глазах, которое постепенно прогрессировало и через две недели привело к почти полной потере зрения, также появилась распирающая головная боль, тошнота, многократная рвота. При обращении к офтальмологу были выявлены вторичная офтальмогипертензия, застойные диски зрительных нервов, выраженный отек сетчатки. С диагностической целью в ноябре 2015 г. пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение РКБ им. Г.Г. Куватова.

При поступлении: жалобы на значительное снижение зрения на оба глаза, головные боли давящего характера, возникающие в вечернее время, усиливающиеся при наклоне и кашле, постоянный звон в ушах.

Объективно: общее состояние средней тяжести, обусловленное выраженным снижением остроты зрения. Повышенного питания (избыточная масса тела беспокоит с пубертатного периода). Вес – 86 кг, рост – 1,78 м (индекс массы тела – 27,1). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 74 уд./мин. АД – 125/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Менструации регулярные, небоильные.

Неврологический статус: сознание ясное; во времени, месте и личности ориентирована. Глазные щели, зрачки равные. Реакция зрачков на свет живая. Нистагма нет. Легкий расходящийся страбизм в вертикальном и горизонтальном направлениях. За молоточком не следит. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное, язык по средней линии. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус удовлетворительный. Глубокие сухожильные рефлексы живые, D=S. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчива. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет точно, без интенционного дрожания. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные дополнительных обследований:

Общий анализ крови: эритроциты – $4,61 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 97 г/л, гематокрит – 33,9%, СОЭ – 21 мм/ч; остальные показатели в норме.

Общий анализ мочи: без существенных отклонений от нормы.

Биохимический анализ крови: железо – 4,1 мкмоль/л (N 10,7–32,2), остальные показатели в норме.

Гормональный профиль: тиреотропный гормон – 1,39 мМЕ/мл (N 0,4–4 мМЕ/л), пролактин – 32,7 нг/мл (N 4–23 нг/мл).

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 3,7 Ед/мл (N 0–5,0), антитела к ДНК – 1,97 МЕ/мл (N 0–25).

Анализ ЦСЖ: бесцветный, прозрачный, белок – 0,3 г/л, цитоз – 12:3 с преобладанием мононуклеаров, глюкоза – 2,8 ммоль/л, лактат – 1,6 ммоль/л, калий – 2,7 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,32 ммоль/л.

ПЦР ЦСЖ: цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1,2, вирус Эпштейна-Барр не обнаружены.

Зрительные вызванные потенциалы: данные исследования зрительных вызванных потенциалов на светодиодную вспышку свидетельствуют о наличии грубого нарушения проведения по зрительным путям ЦНС по аксональному типу.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

УЗИ органов брюшной области: без существенных отклонений от нормы.

УЗДГ магистральных артерий головы: проходимость сохранена, венозная дисциркуляция, снижение кровотока по позвоночным артериям.

Фиброгастроуденоскопия: поверхностный гастрит.

МРТ головного мозга: очаговой патологии не выявлено, признаки внутричерепной гипертензии (расширение периневральных пространств орбит, расширение субарахноидальных пространств большого мозга, мозжечка), увеличение правой половины аденогипофиза, смещение воронки вправо.

Консультация гематолога: хроническая железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Консультация ревматолога: данные за системное заболевание соединительной ткани сомнительны.

Консультация колопроктолога: хронический внутренний геморрой (ректальные кровотечения пациентка отрицает).

Консультация окулиста: движения глаз в норме. Зрачки D=S. Реакция на свет OD +, OS+/- . Острота зрения OD 0,01, OS 0,02. Глазное дно: диски розовые, границы размытые, отечны, вены широкие, артерии сужены, сетчатка отечна.

Таким образом, характер жалоб (головная боль гипертензионного характера, выраженное снижение остроты зрения, шум в ушах), отсутствие очаговой неврологической патологии, данные офтальмологического осмотра, результаты исследования зрительных вызванных потенциалов, данные МРТ головного мозга позволили предположить наличие у пациентки синдрома внутричерепной гипертензии. Проведенные дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования, консультации специалистов были направлены на выявление возможной причины ее развития. Так как признаков, свидетельствующих о вторичном характере повышения давления цереброспинальной жидкости не было выявлено, можно предположить, что в данном случае имело место идиопатическое (доброкачественное) повышение внутричерепного давления.

Выставлен диагноз: идиопатическая (доброкачественная) внутричерепная гипертензия, тяжелое течение на фоне соматической патологии (анемия, избыточная масса тела), двусторонний амавроз.

Проведено лечение: диуретики (ацетазолamid 250 мг 2 раза в день), ноотропная терапия, препараты железа, витамины группы В, глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 90 мг внутривенно капельно № 6, затем метилпреднизолон 60 мг № 6 внутрь), гастропротективная терапия. Двукратно проведена лечебная люмбальная пункция: взято 30 мл и 20 мл ЦСЖ соответственно.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде увеличения остроты зрения, снижения интенсивности шума в ушах.

Обращает на себя внимание тот факт, что почти полная потеря зрения развилась меньше, чем через месяц после начала заболевания. Учитывая, что ДВЧГ может протекать в течение длительного времени без каких-либо клинических

проявлений [25], можно предположить, что повышенное давление цереброспинальной жидкости имело место у пациентки задолго до появления вышеуказанных жалоб, а манифестации заболевания, возможно, способствовало обострение имеющейся хронической патологии (хронического бронхита). В доступной нам литературе мы не нашли указаний на то, что острые воспалительные заболевания могут являться непосредственной причиной развития ДВЧГ. Однако встречаются описания клинических случаев, в которых псевдоопухоль мозга была одним из симптомов острой гнойной патологии или же она появлялась через несколько дней после купирования острой фазы воспаления [26, 27].

Большое значение имеет коррекция факторов, способствующих развитию ДВЧГ. В данном случае проводилось лечение железодефицитной анемии. Также пациентке были рекомендованы мероприятия по снижению избыточной массы тела, так как это нередко приводит к нормализации внутричерепного давления [28, 29]. Отдельного внимания заслуживает имеющаяся гиперпролактинемия. В доступной нам литературе нет данных о непосредственном влиянии повышенного уровня пролактина на внутричерепное давление, однако гиперпролактинемия может приводить к ожирению [30], что, в свою очередь, является фактором риска для повышения давления ЦСЖ.

Дальнейшее ведение пациентки включает офтальмологический осмотр в динамике, продолжение приема диуретиков и глюкокортикостероидов. При неэффективности консервативной терапии необходимо рассмотреть вопрос оперативного лечения.

Клинический случай 2. Пациентка А., 26 лет, обратилась в клинику в октябре 2009 г. При поступлении предъявляла жалобы на головные боли давящего характера в области лба и затылка, до 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале, тошноту, рвоту, приносящую облегчение, двоение перед глазами, снижение зрения на левый глаз («мутно перед глазом»), боли в области левого глазного яблока. При усилении головных болей отмечала неприятные ощущения, шум в ушах.

Анамнез заболевания: больной себя считает с середины августа 2009 г., когда появились отек и боль в области правой молочной железы, повысилась температура до 38°C. Лечилась по месту жительства, получала внутримышечные инъекции цефазолина 1 г/сут 5 дней. В связи с неэффективностью лечения цефазолин был заменен на комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота, который пациентка принимала 2 раза в сутки в дозе 500+125 мг в течение 6 дней. Отмечался положительный эффект, нормализовалась температура, но некоторая болезненность и отечность молочной железы сохранялась. В середине сентября 2009 г. пациентку начали беспокоить головные боли. В течение последующих двух недель отмечала постепенное их усиление, вскоре присоединились шум в ушах, тошнота, многократная рвота. В начале октября появилось двоение перед глазами, нарушение зрения на левый глаз в виде ощущения «тумана». Для обследования и лечения пациентка госпитализирована в Республиканскую клиническую больницу.

Анамнез жизни: замужем, имеет двоих детей (дочь — 4 года, сын — 10 мес). Грудное вскармливание проводилось в течение 5 мес.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Повышенного питания. Т 36,8 С. Вес — 74 кг, рост — 1,62 м (индекс массы тела 28,2). Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Правая молочная железа увеличена в объеме, кожа слегка гиперемирована, при пальпации умеренно болезненна. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 68 уд/мин, АД — 100/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Менструации регулярные, неболезненные. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус: сознание ясное. Во времени, месте и личности ориентирована. Глазные щели, зрачки равные. Реакция зрачков на свет живая. Нистагма нет. Легкий сходящийся страбизм за счет левого глаза. Ограничение взора по горизонтали (не доводит до наружной спайки с обеих сторон). Лицо симметричное, язык по средней линии. Сила в конечностях достаточная. Объем движений не ограничен. Глубокие сухожильные рефлексы живые, D=S. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчива. Пальцевую и пяточно-коленную пробу выполняет точно, без интенционного дрожания. Менингеальных знаков нет. Чувствительных нарушений не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи в пределах нормы.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы: свободный Т4 — 14,9 нмоль/л (норма), тиреотропный гормон (ТТГ) — 3,4 мМЕ/мл (норма). Анализ крови на антитела к тиреоглобулину — 1,32 ед/мл, тиреопероксидаза — 0,1 ед/мл, значения в пределах нормы.

Иммунограмма: IgG — 12,15 г/л (норма), IgA — 3,42 г/л (норма), IgM — 1,38 г/л (норма), циркулирующие иммунные комплексы — 40 усл. ед. (норма), фагоцитарный индекс — 71% (норма), фагоцитарное число — 6,8 (норма), комплементарная активность — 65 (норма).

ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 57 уд/мин.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Консультация хирурга: хронический правосторонний нелактационный мастит. Рекомендовано ультразвуковое исследование молочных желез.

УЗИ молочных желез: в правой молочной железе кожа утолщена до 5 мм, с умеренным повышением эхогенности. Структура диффузно неоднородная за счет чередования гиперэхогенных тяжей и гипоехогенных участков разных размеров без четких контуров, позади соска расширенные млечные протоки до 3 мм (больше данных за диффузную форму мастита). Левая молочная железа — без патологии.

Повторная консультация хирурга: на момент осмотра данных за гнойную патологию не выявлено. Консультирована онкологом, произведена пункция молочной железы. Результаты цитологического исследования полученного материала: детрит и единичные нейтрофилы. Заключение онколога: данное состояние можно расценивать как последствия гнойного мастита.

Консультация офтальмолога: диски зрительных нервов гиперемированы, отечны, границы размыты, отек более выражен слева, артерии и артериолы сужены, венозные сосуды инъектированы, на сетчатке имеются очаги кровоизлияния и светлые дегенеративные очаги. Парез отводящих нервов.

МРТ головного мозга: очаговой патологии не выявлено, «пустое» турецкое седло.

Была проведена люмбальная пункция, в ходе которой ЦСЖ вытекала под повышенным давлением, практически струей. Результаты исследования ЦСЖ: бесцветный, прозрачный, белок – 0,23 г/л, цитоз – 1 в 1 мкл, глюкоза – 2,5 ммоль/л, хлориды – 122 ммоль/л, калий – 2,5 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л.

Таким образом, у пациентки можно выделить следующие синдромы: гипертензионный, зрительных и глазодвигательных нарушений. С целью коррекции внутричерепного давления, купирования головной боли, тошноты и рвоты были использованы кетопрофен, метоклопрамид, глицерин, ацетазоламид, преднизолон, дексаметазон, маннитол, фуросемид. Консервативное лечение проводилось в течение двух недель, положительной динамики не наблюдалось. Для решения вопроса о целесообразности и эффективности оперативного лечения был установлен наружный люмбальный дренаж. После проведенной процедуры отмечалось значительное улучшение состояния в виде уменьшения выраженности головных болей, купирования тошноты, улучшения зрения на левый глаз. После удаления дренажа состояние вновь ухудшилось, поэтому было принято решение о проведении вентрикуло-перитонеального шунтирования. После оперативного лечения купировались головные боли, исчезли двоение и «туман» перед левым глазом, перестал беспокоить шум в ушах.

Через два месяца после шунтирующей операции (январь 2010 г.) состояние больной постепенно ухудшилось в виде нарастания гипертензионного синдрома, появления атаксии, отмечался однократно генерализованный тонико-клонический приступ, вновь появились боли в правой молочной железе, продолжилось быстрое прогрессивное снижение зрения на левый глаз и шум в ушах в течение последнего месяца. Проводимое консервативное лечение было без эффекта. Пациентка экстренно госпитализирована в нейрохирургическое отделение. При объективном осмотре в соматическом статусе: без существенной динамики. В неврологическом статусе: частично дезориентирована во времени, месте, психомоторное возбуждение. Глазные щели, зрачки равные. Нистагма нет. Сохраняется легкий сходящийся страбизм слева. Реакция зрачков на свет снижена. Амавроз слева. Сглажена правая носогубная складка. Нарушений глотания и речи нет. Язык по средней линии. Диффузная мышечная гипотония. Легкий проксимальный тетрапарез. Глубокие рефлексы снижены, D=S. Патологических рефлексов нет. Выраженная статическая атаксия. Интенция в левых конечностях при выполнении координаторных проб. Чувствительных нарушений нет. Положительные синдромы Данцига, Менделя, ригидность мышц затылка – 1,5 п.п., синдром Кернига – 1100 билатерально.

Пациентка была осмотрена офтальмологом: OS – амавроз, OD – амблиопия. Диски зрительных нервов с ясными границами, бледные, деколорированы, вены широкие с инъекцией, артерии сужены. Сетчатка правого глаза – без особенностей, слева – отек сетчатки.

По данным КТ головного мозга: состояние после вентрикуло-перитонеального шунтирования, признаки внутричерепной гипертензии. Ввиду психомоторного возбуждения провести МРТ головного мозга не удалось.

Пациентка вновь консультирована хирургом, диагноз: хронический правосторонний нелактационный мастит.

Повторно проведено УЗИ молочных желез: справа на 7 часах определяется гипоехогенное образование 18×32 мм неправильной формы без четких контуров, в режиме цветного доплеровского картирования кровотока не определяется (инфильтрат). От 11 до 13 часов на глубине 11 мм между жировой тканью определяются гипоехогенные полоски толщиной до 14 мм. Регионарные лимфоузлы увеличены до 15×12 мм. Левая молочная железа – без особенностей. Проведена ревизия инфильтрата правой молочной железы, цитологически – единичные полиморфные крупные клетки с ядрами, гистологически – комплексы опухолевых гиперхромных, полиморфных клеток образующих железистоподобные структуры. Онкологом выставлен диагноз: рак правой молочной железы с метастазами в лимфатические узлы. Рекомендовано симптоматическое лечение.

Учитывая наличие предрасполагающих факторов (избыточная масса тела, недавние роды в анамнезе), характерных жалоб, неврологической симптоматики (ограничение горизонтального взора), типичных изменений на МРТ («пустое» турецкое седло и отсутствие очаговой патологии), нормального состава ЦСЖ предположено, что у молодой пациентки развилась ДВЧГ. Проводимая в течение двух недель консервативная терапия была неэффективна, в связи с чем произведено вентрикулоперитонеальное шунтирование. После оперативного лечения наблюдалось временное улучшение состояния пациентки, однако через некоторое время вновь усилился гипертензионный синдром, появились менингеальный, атактический синдромы, психомоторное возбуждение, генерализованный тонико-клонический приступ. Диагностирован рак молочной железы.

Таким образом, неэффективность консервативных и оперативных методов лечения часто говорит о необходимости продолжить диагностический поиск. Для выяснения причины повышения внутричерепного давления, постановки окончательного диагноза в данном случае пришлось провести множество дополнительных обследований, консультаций специалистов. Возможно, труднокурабельная ДВЧГ, наблюдаемая у пациентки, явилась одним из первых проявлений быстро развивающейся онкопатологии в послеродовом периоде.

В заключение следует отметить, что диагностика доброкачественной внутричерепной гипертензии представляет собой определенные трудности в силу неспецифичности клинической симптоматики. Для исключения вторичной природы заболевания необходимо провести целый комплекс дополнительных обследований. Однако своевременно поставленный диагноз необходим для предотвращения потери зрения. Важную роль в этом случае играет фактор времени, так как тяжесть и необратимость зрительных нарушений зависит от длительности заболевания [31]. ДВЧГ является хроническим заболеванием, протекающим с периодами обострения и ремиссии, поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентами для своевременной коррекции состояния.

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

Список литературы

1. Bandyopadhyay S. Pseudotumor cerebri. Arch. Neurol. 2001; 58(10): 1699–1701. PMID:11594936, DOI:10.1001/archneur.58.10.1699.
2. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. Neurol. Clin. 2010; 28: 593–617. PMID:20637991, DOI:10.1016/j.ncl.2010.03.003.
3. Kaul B., Ramanarayanan S., Mahapatra H. et al. Iron deficiency masquerading as idiopathic intracranial hypertension. BMJ Case Rep. 2009. PMID:21686848, DOI:10.1136/bcr.06.2008.0346.
4. Huna-Baron R., Kupersmith M.J. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. J. Neurol. 2002; 249(8): 1078–1081. PMID:12195458, DOI:10.1007/s00415-002-0791-4.
5. Durcan F.J., Corbett J.J., Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. Arch. Neurol. 1988; 45(8): 875–877. PMID:3395261, DOI:10.1001/archneur.1988.00520320065016.
6. Raouf N., Sharrack B., Pepper I.M., Hickman S.J. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. Eur J Neurol. 2011; 18(10): 1266–1268. PMID:21426442, DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03372.x.
7. Сергеев А.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(5): 93–97. DOI: 10.17116/jnevro20161165193-97.
8. Boulton M., Armstrong D., Flessner M. et al. Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics. Am J Physiol. 1998; 275(3 Pt 2): 889–896. PMID:9728088.
9. Johnson L.N., Krohel G.B., Madsen R.W., March G.A. Jr. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Ophthalmology. 1998; 105(12): 2313–2317. PMID:9855165, DOI:10.1016/S0161-6420(98)91234-9.
10. Higgins J.N., Gillard J.H., Owler B.K. et al. MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75(4): 621–625. PMID:15026510, DOI: http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.021006.
11. Farb R.I., Vanek I., Scott J.N. et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. Neurology. 2003; 60(9): 1418–24. PMID:12743224, DOI: http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000066683.34093.E2.
12. Гаспарян С.С., Елисева Н.М., Танышин С.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение доброкачественной внутричерепной гипертензии. М. 2015. 17 с.
13. Sugerman H.J., DeMaria E.J., Felton W.L. 3rd et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity associated pseudotumor cerebri. Neurology. 1997; 49(2): 507–511. PMID: 9270586, doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.2.507.
14. Ooi L.Y., Walker B.R., Bodkin P.A., Whittle I.R. Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? Br J Neurosurg. 2008; 22(2): 187–194. PMID:18348012, DOI:10.1080/02688690701827340.
15. Sinclair A.J., Walker E.A., Burdon M.A. et al. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11 beta HSD1 and intracranial pressure regulation? J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(12): 5348–5356. PMID:20826586, DOI:10.1210/jc.2010-0729.
16. Giuseffi V., Wall M., Siegel P.Z. et al. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. Neurology. 1991; 41: 239–244. PMID:1992368.
17. Friedman D.I., Jacobson D.M. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2002; 59: 1492–1495. PMID:12455560, DOI: http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000029570.69134.1B.
18. Mollan S.P., Ali F., Hassan-Smith G. et al. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87(9): 982–992. PMID:26888960, DOI:10.1136/jnnp-2015-311302.
19. Brodsky M.C., Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology. 1998; 105: 1686–1693. PMID:9754178, DOI:10.1016/S0161-6420(98)99039-X.
20. Agid R., Farb R.I., Willinsky R.A. et al. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. Neuroradiology. 2006; 48(8): 521–527. PMID:16703359, DOI:10.1007/s00234-006-0095-y.
21. McGirt M.J., Woodworth G., Thomas G. et al. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri - associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. J Neurosurg. 2004; 101(4): 627–632. PMID:15481717, DOI:10.3171/jns.2004.101.4.0627.
22. Acheson J.F., Green W.T., Sanders M.D. Optic nerve sheath decompression for the treatment of visual failure in chronic raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57(11): 1426–1429. PMID:7964827, DOI:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1426.
23. Goh K.Y., Schatz N.J., Glaser J.S. Optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. J Neuroophthalmol. 1997; 17(2): 86–91. PMID:9176777, DOI:http://dx.doi.org/10.1097/00041327-199706000-00003.
24. Chandrasekaran S., McCluskey P., Minassian D., Assaad N. Visual out-

References

1. Bandyopadhyay S. Pseudotumor cerebri. Arch. Neurol. 2001; 58(10): 1699–1701. PMID:11594936, DOI:10.1001/archneur.58.10.1699.
2. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. Neurol. Clin. 2010; 28: 593–617. PMID:20637991, DOI:10.1016/j.ncl.2010.03.003.
3. Kaul B., Ramanarayanan S., Mahapatra H. et al. Iron deficiency masquerading as idiopathic intracranial hypertension. BMJ Case Rep. 2009. PMID:21686848, DOI:10.1136/bcr.06.2008.0346.
4. Huna-Baron R., Kupersmith M.J. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. J. Neurol. 2002; 249(8): 1078–1081. PMID:12195458, DOI:10.1007/s00415-002-0791-4.
5. Durcan F.J., Corbett J.J., Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. Arch. Neurol. 1988; 45(8): 875–877. PMID:3395261, DOI:10.1001/archneur.1988.00520320065016.
6. Raouf N., Sharrack B., Pepper I.M., Hickman S.J. The incidence and prevalence of idiopathic intracranial hypertension in Sheffield, UK. Eur J Neurol. 2011; 18(10): 1266–1268. PMID:21426442, DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03372.x.
7. Sergeev A. V. [Idiopathic intracranial hypertension]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 116(5): 93–97. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161165193-97.
8. Boulton M., Armstrong D., Flessner M. et al. Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics. Am J Physiol. 1998; 275(3 Pt 2): 889–896. PMID:9728088.
9. Johnson L.N., Krohel G.B., Madsen R.W., March G.A. Jr. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Ophthalmology. 1998; 105(12): 2313–2317. PMID:9855165, DOI:10.1016/S0161-6420(98)91234-9.
10. Higgins J.N., Gillard J.H., Owler B.K. et al. MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75(4): 621–625. PMID:15026510, DOI: http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.021006.
11. Farb R.I., Vanek I., Scott J.N. et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. Neurology. 2003; 60(9): 1418–24. PMID:12743224, DOI: http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000066683.34093.E2.
12. Gasparyan S.S., Eliseeva N.M., Tanyashin S.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennoy vnutricherepnoy gipertenzii. [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of benign intracranial hypertension]. Moscow. 2015. 17 p. (in Russ.).
13. Sugerman H.J., DeMaria E.J., Felton W.L. 3rd et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity associated pseudotumor cerebri. Neurology. 1997; 49(2): 507–511. PMID: 9270586, doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.49.2.507.
14. Ooi L.Y., Walker B.R., Bodkin P.A., Whittle I.R. Idiopathic intracranial hypertension: can studies of obesity provide the key to understanding pathogenesis? Br J Neurosurg. 2008; 22(2): 187–194. PMID:18348012, DOI:10.1080/02688690701827340.
15. Sinclair A.J., Walker E.A., Burdon M.A. et al. Cerebrospinal fluid corticosteroid levels and cortisol metabolism in patients with idiopathic intracranial hypertension: a link between 11 beta HSD1 and intracranial pressure regulation? J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(12): 5348–5356. PMID:20826586, DOI:10.1210/jc.2010-0729.
16. Giuseffi V., Wall M., Siegel P.Z. et al. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. Neurology. 1991; 41: 239–244. PMID:1992368.
17. Friedman D.I., Jacobson D.M. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2002; 59: 1492–1495. PMID:12455560, DOI: http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000029570.69134.1B.
18. Mollan S.P., Ali F., Hassan-Smith G. et al. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87(9): 982–992. PMID:26888960, DOI:10.1136/jnnp-2015-311302.
19. Brodsky M.C., Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology. 1998; 105: 1686–1693. PMID:9754178, DOI:10.1016/S0161-6420(98)99039-X.
20. Agid R., Farb R.I., Willinsky R.A. et al. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. Neuroradiology. 2006; 48(8): 521–527. PMID:16703359, DOI:10.1007/s00234-006-0095-y.
21. McGirt M.J., Woodworth G., Thomas G. et al. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri - associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. J Neurosurg. 2004; 101(4): 627–632. PMID:15481717, DOI:10.3171/jns.2004.101.4.0627.
22. Acheson J.F., Green W.T., Sanders M.D. Optic nerve sheath decompression for the treatment of visual failure in chronic raised intracranial pressure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57(11): 1426–1429. PMID:7964827, DOI:http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1426.
23. Goh K.Y., Schatz N.J., Glaser J.S. Optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. J Neuroophthalmol. 1997; 17(2): 86–91. PMID:9176777, DOI:http://dx.doi.org/10.1097/00041327-199706000-00003.
24. Chandrasekaran S., McCluskey P., Minassian D., Assaad N. Visual out-

comes for optic nerve sheath fenestration in pseudotumour cerebri and related conditions. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(7): 661–665. PMID:16970759, DOI:10.1111/j.1442-9071.2006.01301.x.

25. Corbett J.J. The 1982 Silversides lecture. Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. *Can J Neurol Sci.* 1983; 10(4): 221–229. PMID: 6652584.

26. Keren T., Lahat E. Pseudotumor cerebri as a presenting symptom of acute sinusitis in a child. *Pediatr Neurol.* 1998; 19(2): 153–154. PMID:9744640, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(98\)00035-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00035-6).

27. Onwuchekwa A.C., Nwankwo C.N., Chapp-Jumbo E.N. A 14-year-old Nigerian female with idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri or benign intracranial hypertension). *Afr Health Sci.* 2002; 2(3): 124–126. PMID:12789098.

28. Johnston M., Zakharov A., Papaiconomou C. et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004; 1(1): 2. PMID:15679948, DOI:10.1186/1743-8454-1-2.

29. Kupersmith M.J., Gamell L., Turbin R. et al. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology.* 1998; 50(4): 1094–1098. PMID:9566400, DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.4.1094>.

30. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия. *Consilium Medicum.* 2010; 12: 83–86.

31. Егорова Е.С. Факторы риска развития вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией. *Вестник ВГМУ.* 2016; 15(3): 78–83.

comes for optic nerve sheath fenestration in pseudotumour cerebri and related conditions. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(7): 661–665. PMID:16970759, DOI:10.1111/j.1442-9071.2006.01301.x.

25. Corbett J.J. The 1982 Silversides lecture. Problems in the diagnosis and treatment of pseudotumor cerebri. *Can J Neurol Sci.* 1983; 10(4): 221–229. PMID: 6652584.

26. Keren T., Lahat E. Pseudotumor cerebri as a presenting symptom of acute sinusitis in a child. *Pediatr Neurol.* 1998; 19(2): 153–154. PMID:9744640, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(98\)00035-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(98)00035-6).

27. Onwuchekwa A.C., Nwankwo C.N., Chapp-Jumbo E.N. A 14-year-old Nigerian female with idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri or benign intracranial hypertension). *Afr Health Sci.* 2002; 2(3): 124–126. PMID:12789098.

28. Johnston M., Zakharov A., Papaiconomou C. et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004; 1(1): 2. PMID:15679948, DOI:10.1186/1743-8454-1-2.

29. Kupersmith M.J., Gamell L., Turbin R. et al. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women. *Neurology.* 1998; 50(4): 1094–1098. PMID:9566400, DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.4.1094>.

30. Shishkova V.N. [Obesity and hyperprolactinemia]. *Consilium Medicum.* 2010; 12: 83–86. (in Russ.).

31. Egorova E.S. [Risk factors for the optic nerve secondary atrophy development in patients with idiopathic intracranial hypertension]. *Vestnik VGMU.* 2016; 15(3): 78–83. (in Russ.).

Информация об авторах: Давлетова Анжелика Илдаровна – клинич. ординатор каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ; 450005, Россия, Уфа, ул. Достоевского, 132, e-mail: angelika7d@mail.ru;
Магжанов Р.В. – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ, Уфа, Россия;
Бахтиярова К.З. – д.м.н., проф. кафедры неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ, Уфа, Россия;
Первушина Е.В. – к.м.н., врач-невролог отд. неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия;
Туник В.Ф. – к.м.н., доц. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики БГМУ, зав. отд. неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия.

Information about the authors: Anzhelika I. Davletova, clinical resident, Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University; 450005, Russia, Ufa, ul. Dostoevsky, 132, e-mail: angelika7d@mail.ru;
Rim V. Magzhanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
Klara Z. Bakhtiyarova, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
Ekaterina V. Pervushina, PhD, neurologist, Neurology Department, Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia;
Valeriy F. Tunik, PhD, Associate Professor, Department of Neurology with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Bashkir State Medical University, Head of the Neurology Department of Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia.

Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Калинин, С.С. Петриков

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Сосудистый спазм церебральных артерий является основной причиной неблагоприятных исходов заболевания у пациентов в остром периоде разрыва артериальных аневризм. Несмотря на применение различных методов терапии, до настоящего времени нет эффективного способа профилактики и лечения сосудистого спазма. В последнее время в литературе появляются публикации результатов исследований, в которых получены обнадеживающие результаты применения химиоангиопластики в лечении сосудистого спазма.

Химиоангиопластика представляет собой инвазивное введение лекарственных препаратов в суженные сегменты церебральных артерий. При данном способе лечения происходит воздействие лекарственного средства непосредственно на эндотелий церебральных артерий, исключаются системные эффекты и снижение плазменной концентрации препарата вследствие его первичного прохождения через печень. Химиоангиопластику используют для восстановления проходимости не только проксимальных, но и дистальных участков спазмированных артерий головного мозга.

В данном обзоре литературы освещен способ лечения сосудистого спазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга с помощью химиоангиопластики. Наиболее распространенными препаратами для проведения химиоангиопластики являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардинин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфоросин доратат. Полученные обнадеживающие результаты подтверждают эффективность и перспективность данного метода лечения сосудистого спазма у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва артериальных аневризм.

Ключевые слова: аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, сосудистый спазм, ишемия головного мозга.

Для цитирования: Калинин А.А., Петриков С.С. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 60-67.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.9

Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm

Aleksandr A. Kalinkin, Sergey S. Petrikov

N.V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Vasospasm of cerebral arteries is considered to be the main reason of unfavorable outcomes in patients in acute period of ruptured arterial aneurysms. Despite of availability of various therapeutic approaches, there is no effective way to prevent and to treat vasospasm so far. However, according to recently published works chemical angioplasty is considered as a promising technique for the treatment of vasospasm. This approach implies invasive drug administration in the narrowed segments of cerebral arteries which allows medicine to affect endothelium of cerebral arteries directly. This route of administration prevents development of systemic effects of a drug and decrease of plasma drug concentration because of its metabolism in liver. Chemical angioplasty is used not only in proximal but also in distal parts of the constricted cerebral artery. In this review, we touch upon the use of chemical angioplasty for the treatment of vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of intracranial aneurysms. The most widely used drugs for chemical angioplasty include papaverine, verapamil, nimodipine, nicardipine, fasudil hydrochloride, and milrinone. Studies of this treatment approach show promising results confirming its efficacy in the management of vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of intracranial aneurysms.

Keywords: aneurysm, subarachnoid hemorrhage, vasospasm, brain ischemia.

For citation: Kalinkin A.A., Petrikov S.S. [Chemical angioplasty for the treatment of cerebral vasospasm in patients with ruptured cerebral aneurysm], *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 60-67.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.9

Сосудистый спазм (СС) церебральных артерий (ЦА) возникает у всех пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва артериальных аневризм (АА) головного мозга и является основной причиной ишемического повреждения нейронов [1–4]. Наиболее часто для лечения больных с СС используют терапию, направленную на расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) ЦА и поддержание перфузии мозга. Однако применение всех необходимых методов лечения не всегда улучшает исходы заболевания [5–7]. Общая летальность пациентов с аневризматическим кровоизлиянием в период с 1973 по 2002 г. уменьшилась всего на 17% [8]. Проблема терапии СС у пациентов с САК вследствие разрыва АА остается нерешенной. В настоящее время широкое распространение получили методы, способствующие быстрому расширению сегментов спазмированных ЦА и восстановлению мозгового кровотока в ишемизированных участках головного мозга, такие как транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) и химиоангиопластика (ХА) [9,10].

В отличие от ТБА, при которой чаще проводят механическое расширение сегментов первого порядка ЦА, ХА

используют для восстановления проходимости не только проксимальных, но и дистальных участков спазмированных артерий головного мозга. В зависимости от способа введения лекарственных препаратов существуют два вида ХА: при первом проводят селективную катетеризацию суженного сегмента ЦА с последующим введением препаратов; второй основан на введении лекарственных средств в катетеризированную артерию шеи, в бассейне которой произошел спазм. При данном способе лечения происходит воздействие лекарственного средства непосредственно на эндотелий ЦА, исключаются системные эффекты и снижение плазменной концентрации препарата вследствие его первичного прохождения через печень. В настоящее время проведение ХА рекомендуют пациентам с СС при отсутствии эффекта от «стандартных» методов лечения.

Основными препаратами, используемыми при ХА у пациентов с СС вследствие разрыва АА, являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардипин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфорсин даропат. Механизмы их действия представлены на рис. 1.

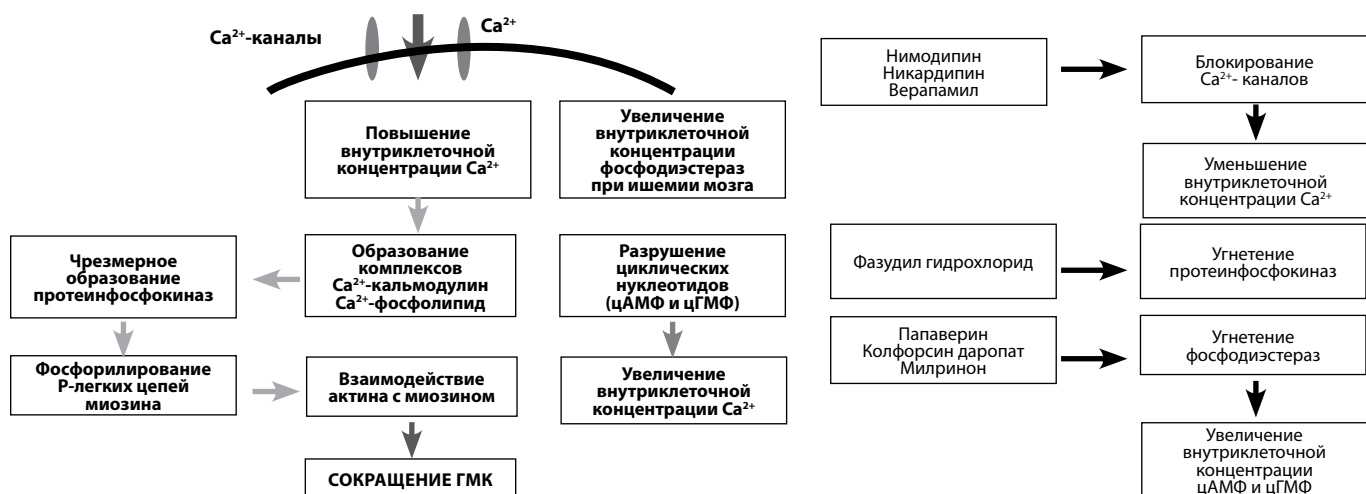


Рис. 1. Схема патогенеза сосудистого спазма и механизмы действия препаратов, применяемых для химиоангиопластики
Примечание: ГМК – гладкомышечная клетка; ЦА – церебральные артерии; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

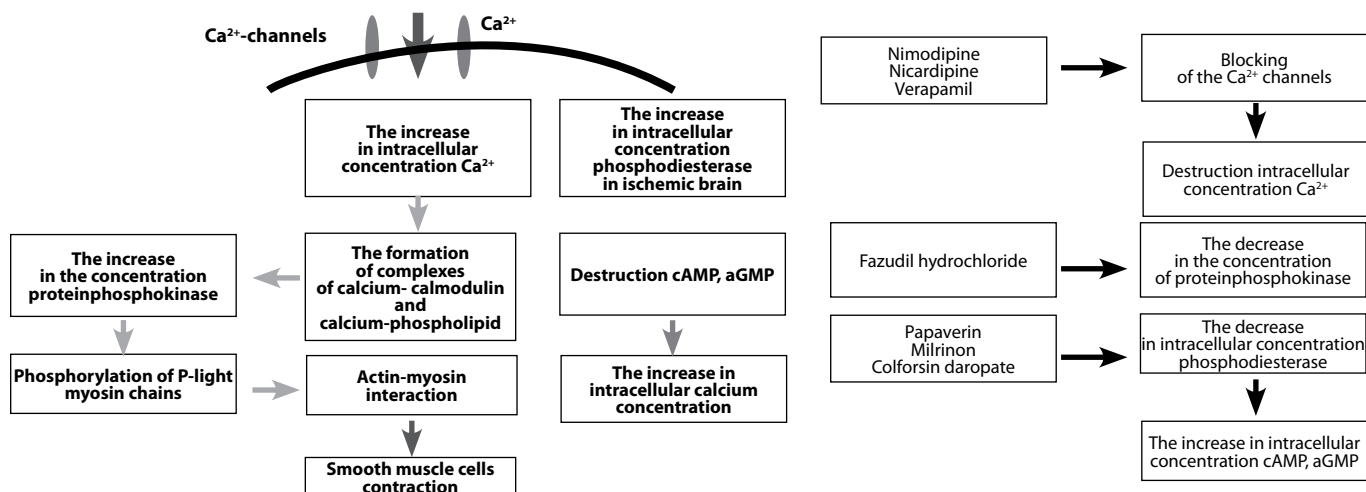


Fig. 1. The pathogenesis of vasospasm and mechanisms of action of drugs for chemical angioplasty
Note: SMC – smooth muscle cell; CA, cerebral artery; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; cGMP – cyclic guanosine monophosphate

Папаверин

Папаверин является блокатором фосфодиэстераз, которые, разрушая циклические нуклеотиды, приводят к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} с развитием стойкого сокращения ЦА. N.F. Kassell и соавт. [10] показали, что ХА папаверином при суперселективном введении в спазмированные сегменты ЦА в дозе 300 мг в течение часа, сопровождалась регрессом СС у 8 из 12 больных. У 4-х пациентов на фоне восстановления перфузии головного мозга, было отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита. Однако через 5 дней после процедуры у двух обследуемых произошло восстановление клинической и ангиографической картины СС. У 2-х из 8 пациентов во время проведения ХА развился неврологический дефицит, который разрешился после прекращения введения раствора. Y. Kaku и соавт. [11] подтвердили эффективность использования папаверина в терапии СС у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. После суперселективного введения препарата исследователи отметили восстановление диаметра просвета 34 из 37 спазмированных сегментов ЦА. Регресс неврологического дефицита обнаружили у 8 из 10 пролеченных пациентов, осложнений отмечено не было. Исследователи показали, что ХА эффективна при суперселективном введении раствора в ранние сроки развития СС. Аналогичные результаты опубликовали J.E. Clouston и соавт. [12]. На фоне инфузии папаверина в дозе от 150 до 600 мг в период с 6-ти до 48 час после выявления спазма ЦА, уменьшение выраженности клинической симптоматики и регресс СС отметили у 95% пациентов. У одного из 14 пролеченных больных исследователи описали появление монокулярной слепоты. Позже M. Sawada и соавт. [13] показали, что для расширения спазмированных ЦА не обязательно суперселективное введение папаверина, достаточно вливания препарата в интракраниальную часть внутренней сонной артерии. Согласно результатам исследования K.S. Firlik и соавт. [14], проведение ХА у пациентов с СС вследствие разрыва АА сопровождалось регрессом неврологического дефицита у 26% больных. Ангиографическое восстановление диаметра спазмированных артерий наблюдали у 78% пациентов, а восстановление мозгового кровотока – у 46% пролеченных больных. V.L. Noh и соавт. [15] при ХА папаверином отмечали регресс неврологического дефицита у 43% пациентов, а у 60% – улучшение показателей церебральной гемодинамики на срок до 12 час после проведения процедуры. А.И. Грицан и соавт. [5] сообщили об успешном случае лечения осложненного СС внутриартериальным введением папаверина в дозе 160 мг/сут. На фоне терапии произошло снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии с 340 до 148 см/с и восстановление уровня бодрствования с сопора до умеренного оглушения.

Ряд авторов при проведении ХА папаверином исследовали системную гемодинамику, динамику внутричерепного давления (ВЧД) и церебрального метаболизма. W. McAuliffe и соавт. [16] при введении препарата в дозе 300 мг в течение 25–35 мин отметили повышение ВЧД, артериального давления и снижение перфузионного давления у всех обследованных. Регресс СС выявили у 76% пациентов, а клиническое улучшение – у 52%. J. Fandino и соавт. [17] определили нормализацию коэффициента экстракции кислорода в лужевице яремной вены через 4 час после внутриартериального вливания папаверина пациентам с кровоизлиянием вследствие разрыва АА.

Осложнения ХА папаверином наблюдаются у 9,9% больных [15]. K.S. Firlik и соавт. [14] при проведении ХА папаверином в вертебробазиллярном бассейне у 4-х пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА отметили развитие артериальной гипотензии и стволковой симптоматики. J.R. Carhuaroma и соавт. [18] обратили внимание, что, несмотря на введение противосудорожных препаратов, терапия папаверином может сопровождаться развитием судорожного синдрома. Согласно J.K. Liu и соавт. [19] инфузии папаверина в ряде случаев приводили к рефлекторному сокращению ЦА и ухудшению мозгового кровотока.

Верапамил

Верапамил – блокатор Ca^{2+} каналов, воздействуя на клеточную мембрану, препятствует проникновению Ca^{2+} в ГМК, что приводит к расширению ЦА.

По данным L. Feng и соавт. [17], суперселективное введение 3 мг верапамила пациентам с кровоизлиянием вследствие разрыва АА сопровождалось увеличением просвета спазмированной артерии на $44 \pm 9\%$ без повышения ВЧД и развития гемодинамических нарушений. J. Keuskamp и соавт. [20] показали, что введение высоких доз верапамила было так же безопасно, как использование низких дозировок, однако обладало большей эффективностью в лечении выраженного СС. У всех 10-ти пролеченных больных внутриартериальные инфузии 20 мг препарата приводили к регрессу ангиографической и клинической картины СС без изменений показателей системной гемодинамики и ВЧД. S.P. Sehy и соавт. [21] представили результаты лечения 12 пациентов с аневризматическим кровоизлиянием. На фоне суперселективного внутриартериального введения верапамила в дозе 10 ± 3 мг спазм артерий уменьшился на $29 \pm 18\%$.

S.R. Morgan и соавт. [22] опубликовали результаты терапии СС у 11 пациентов с массивным аневризматическим кровоизлиянием, которым проводили многокомпонентный нейромониторинг (определение ВЧД, измерение напряжения кислорода в веществе головного мозга – $PbrO_2$, тканевой микродиализ). На фоне селективных внутриартериальных инфузий верапамила в дозе от 15 до 55 мг отметили повышение ВЧД и концентрации глюкозы в межклеточной жидкости без изменений показателей лактата, пирувата и $PbrO_2$. К.Г. Микеладзе и соавт. [23] опубликовали случай успешного лечения СС у пациентки с разрывом АА в остром периоде кровоизлияния с помощью селективного введения верапамила. Тяжесть состояния больной по шкале Hunt–Hess при поступлении в стационар составляла 5 баллов. На 5-е сут была проведена эндоваскулярная эмболизация разорвавшейся аневризмы бифуркации правой ВСА. На 2-е сут после операции произошло нарастание систолической линейной скорости кровотока по правой средней мозговой артерии (СМА) до 223 см/с, по левой – до 160 см/с и индекса Линдегаарда – до 3,5. На фоне внутриартериального введения верапамила в дозе 25 мг в течение 30 мин отмечено снижение систолической линейной скорости кровотока по правой СМА до 185 см/с, по левой – до 140 см/с. Уменьшение ЛСК сопровождалось повышением ВЧД до 30 мм рт. ст., которое купировано контролируемым удалением цереброспинальной жидкости. Авторы пришли к выводу, что своевременное проведение ХА верапамилем способствовало регрессу клинической и рентгенологической картины СС и, в конечном счете, привело к выздоровлению пациентки.

Нимодипин

Механизм действия нимодипина заключается в уменьшении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вследствие блокирования Ca^{2+} каналов на плазматической мембране ГМК и нейронов.

A. Biondi и соавт. [24] представили результаты лечения 25 пациентов с СС вследствие разрыва аневризм ЦА при помощи селективной внутриартериальной инфузии нимодипина в дозе 0,1 мг в течение одной минуты. Введение препарата у 12 (63%) больных сопровождалось расширением просвета спазмированных сегментов ЦА. Улучшение клинической симптоматики обнаружили у 19 (76%) обследованных. У двух пациентов для достижения положительного результата потребовалось повторное проведение процедуры, а одному больному ХА проводили три раза. Осложнений в ходе лечения не было. По данным D. Hänggi и соавт. [25], селективное внутриартериальное введение нимодипина не только приводило к расширению спазмированных ЦА, но и улучшало церебральную перфузию. Аналогичные результаты были получены T.E. Maueg и соавт. [26].

S. Wolf и соавт. [27] при проведении непрерывной инфузии нимодипина во внутреннюю сонную артерию обнаружили улучшение церебральной перфузии и оксигенации. У 5-ти из 9-ти пациентов, которым проводилось подобное лечение, были отмечены хорошие исходы заболевания. W.S. Cho и соавт. [28] опубликовали результаты ХА нимодипином, проведенной 42 пациентам с СС и оценкой по шкале Hunt–Hess 2–3. На фоне однократной внутриартериальной инфузии препарата в дозе $3,3 \pm 1,0$ мг у 21 (50%) больного выявили стойкое расширение ЦА. Остальным пациентам потребовалось провести $2,4 \pm 1,9$ процедуры. У 82,2% больных авторы обнаружили регресс СС, который в 68,3% случаев сопровождался уменьшением неврологического дефицита. Ишемическое повреждение вещества головного мозга обнаружили у 21,4% пациентов, а летальность составила всего 2,4%. Исследователи не отметили каких-либо серьезных осложнений проведенного лечения, за исключением краткосрочной артериальной гипотензии при введении препарата.

В 2012 г. S.S. Kim и соавт. [29] опубликовали данные терапии 29 пациентов с СС в остром периоде кровоизлияния вследствие разрыва АА внутриартериальной инфузией нимодипина. Тяжесть состояния больных при поступлении в стационар по шкале Hunt–Hess составляла 1–4, а анатомическая форма кровоизлияния по классификации Fisher – 2–4. Внутриартериальное введение препарата в дозе от 1 до 3 мг у 82% больных сопровождалось расширением спазмированных ЦА на 40% и более, что приводило к регрессу неврологического дефицита. Серьезных осложнений в ходе терапии отмечено не было. Однако у одного пациента, несмотря на расширение спазмированной артерии, авторы выявили ухудшение клинического состояния.

S. Ott и соавт. [30], применив ХА нимодипином 30 пациентам с СС вследствие разрыва АА, определили, что данная терапия приводила к улучшению церебральной перфузии и восстановлению напряжения кислорода в ткани мозга. У 83% больных авторы отметили хорошие результаты лечения.

Некоторые исследователи проводили сравнительный анализ эффективности ХА нимодипином и папавери-

ном у больных с СС вследствие разрыва АА. По мнению D. Hänggi и соавт. [25], проведение ХА нимодипином было эффективней в сравнении с использованием папаверина. Однако, по данным С. Thomas и соавт. [31], введение нимодипина не сопровождалось регрессом СС и восстановлением мозгового кровотока у 16% пациентов, в то время как внутриартериальные инфузии папаверина имели 100% эффект.

Несмотря на то что, по данным большинства авторов, ХА нимодипином является безопасным и эффективным методом лечения СС у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва АА головного мозга, некоторые исследователи отметили возможные осложнения при внутриартериальном введении препарата. Так, С.W. Ryu и соавт. [32] выявили, что внутриартериальное введение препарата может сопровождаться отеком базальных ядер, значительно ухудшающим исходы заболевания.

Никардипин

Никардипин является блокатором Ca^{2+} каналов, а механизм его действия схож с нимодипином и верапамилом. Тем не менее ряд исследователей показали большую эффективность и безопасность при проведении ХА никардипином по сравнению с рядом других препаратов у пациентов с СС вследствие разрыва АА. По мнению V.L. Noh и соавт. [15], ХА никардипином наряду со снижением линейных скоростей кровотока по ЦА приводила к регрессу неврологического дефицита у 42% больных. J.G. Tejada и соавт. [33] оценили эффективность ХА никардипином у 11 пациентов с выраженным СС и тяжестью состояния при поступлении в стационар по шкале Hunt–Hess 3–4. На фоне суперселективного введения препарата в дозе от 10 до 40 мг у всех больных выявили регресс СС, а у 91% – неврологического дефицита. R.G. Nogueira и соавт. [35] после проведения ХА никардипином определили регресс СС и улучшение церебральной перфузии на $41 \pm 43\%$ у 5 из 6 пролеченных пациентов.

Q.A. Shah и соавт. [34] сообщили об успешном комбинированном суперселективном внутриартериальном введении сульфата магния (0,25–1 г) и никардипина (2,5–20 мг) в лечении стойкого СС у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм артерий головного мозга. На фоне проводимого лечения исследователи обнаружили расширение 40 (68%) из 58 спазмированных сегментов ЦА. Хорошие результаты терапии были отмечены у 12 из 14 пациентов. Введение препаратов не сопровождалось значимым изменением артериального и внутричерепного давления. Авторы предположили, что применение лекарственных средств с механизмом действия, охватывающим разные звенья патогенеза СС, может быть эффективным в лечении больных с нетравматическим САК.

В ряде исследований была обнаружена способность внутриартериальных инфузий никардипина снижать системное артериальное давление у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Так, I. Linfante и соавт. [35] показали, что, несмотря на эффективность никардипина в лечении СС, внутриартериальные введения препарата в дозе от 2 до 25 мг сопровождалось кратковременным снижением артериального давления. Согласно U. Schmidt и соавт. [36], проведение ХА никардипином приводило к регрессу СС и неврологического дефицита. Однако для поддержания перфузионного давления на фоне возникающей системной

гипотензии во время терапии никардипином в ряде случаев было необходимо введение вазопрессоров. Аналогичные результаты получили N. Rosenberg и соавт. [37]. Исследователи определили, что внутриартериальное введение никардипина в дозе 15 мг сопровождалось снижением артериального давления у 44% больных.

Фазудил гидрохлорид

Фазудил – селективный ингибитор протеинфосфокиназы, участвующих в реализации механизма сокращения гладкомышечных клеток в ответ на такие стимуляторы, как ацетилхолин, ангиотензин II, эндотелин, норадреналин и серотонин. Согласно результатам S. Iwabuchi и соавт. [38], селективное введение фазудила является безопасным и эффективным в лечении пациентов с осложненным и не осложненным СС.

Е. Tachibana и соавт. [39] при проведении внутриартериальных инфузий фазудила у 7 пациентов с СС отметили расширение спазмированных артерий. У 2-х из 3-х больных после ХА произошло уменьшение выраженности неврологического дефицита, однако у одного введение лекарства сопровождалось сужением ЦА в зоне манипуляции, приведшем к инфаркту головного мозга. Т. Kazuhiro и соавт. [40] также получили обнадеживающие результаты у пациентов с СС вследствие разрыва АА после ХА фазудилом. У 23 больных авторы выполнили 34 сеанса внутриартериальных вливаний препарата, на фоне которых во всех случаях происходил регресс СС. Улучшение клинического состояния выявили у 14 (44,1%) пациентов. J. Zhao и соавт. [41] сравнили результаты ХА нимодипином и фазудилом у пациентов с СС вследствие разрыва АА. Частота ишемического поражения вещества головного мозга значимо не отличалась между группами, однако клиническое улучшение определили у 41 (74,5%) из 55 больных, которым вводили фазудил, и только у 37 (61,7%) из 60 пациентов, у которых применили нимодипин. W. Sasahara и соавт. [42] опубликовали случай возникновения судорог при селективном введении 25 мг фазудила. Y. Enomoto и соавт. [43] представили результаты лечения СС у 23 пациентов суперселективными внутриартериальными инфузиями фазудила гидрохлорида. Постоянное введение препарата со скоростью 3 мг/мин являлось безопасным и приводило к клиническому улучшению после 18 из 22 сеансов ХА, а повышение скорости инфузии вызывало появление судорожного синдрома.

Милринон

Милринон, блокируя фосфодиэстеразы, через цепь реакций приводит к расширению ЦА.

Согласно результатам исследования Y. Arakawa и соавт. [44], селективные внутриартериальные инфузии милринона в дозе от 2,5 до 15 мг с последующим его внутривенным введением в течение 14 дней после аневризматического кровоизлияния приводили к расширению спазмированных ЦА у всех обследованных больных. Хороший исход был получен у 4-х из 7-и пролеченных пациентов. С.М. Romero и соавт. [45] при проведении внутриартериальной инфузии милринона со скоростью 0,25 мг/мин 8 пациентам с разрывом АА и СС зафиксировали увеличение диаметра спазмированных ЦА у всех больных. J.J. Shankar и соавт. [46] также получили обнадеживающие результаты после лечения СС ХА милриноном у 14 пациентов. М. Nishiguchi и соавт. [47] определили концентрацию

препарата, необходимую для достижения регресса СС и неврологического дефицита. В эксперименте авторы выявили, что для расширения спазмированных ЦА необходимо внутриартериальное введение милринона в дозе 1,2 ммоль/л, при этом концентрация действующего вещества должна быть не менее 0,016 ммоль/л. А.Т. Fraticelli и соавт. [48] оценивали способность внутриартериальных инфузий милринона приводить к регрессу СС у пациентов вследствие разрыва АА. Показаниями к проведению терапии являлось сужение ЦА более чем на 40%. Для лечения спазма ЦА 22 больным выполнили 34 суперселективных артериальных введения препарата. После выполнения ХА продолжали внутривенные инфузии милринона в течение 14 дней после разрыва АА. Авторы выявили, что проводимая терапия приводила к увеличению диаметра спазмированных сегментов ЦА на 53±37%. Пяти (23%) пациентам потребовались повторные инфузии препарата, а у 91% больных удалось достичь хороших исходов заболевания. К осложнениям терапии авторы отнесли появление у части больных жалоб на сердцебиение без изменения системного артериального давления.

Колфорсин даропат

Способность колфорсина даропата расширять спазмированные ЦА объясняется стимуляцией синтеза аденилатциклаза – соединений, непосредственно участвующих в образовании циклических нуклеотидов, которые вытесняют Ca²⁺ из клеток и препятствуют сокращению ЦА. S. Suzuki и соавт. [49] представили описание успешного лечения 2-х пациентов с СС при помощи внутриартериального введения колфорсина даропата. В 2010 г. те же авторы подтвердили способность препарата влиять на исходы заболевания у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Исследователи выполнили 53 внутриартериальных вливания колфорсина 23 больным и отметили расширение спазмированных артерий головного мозга, сопровождающееся улучшением клинической симптоматики у 86% пациентов. Однако у некоторых больных инфузии колфорсина сопровождалась головной болью и сердцебиением [50]. В ходе дальнейших исследований S. Suzuki и соавт. [51] сравнили эффективность ХА папаверином и колфорсином в лечении стойкого, не поддающегося «стандартной» терапии СС. Благоприятные исходы заболевания отмечались у 66% пациентов, которым вводили колфорсин, и только у 34% больных, которым применили папаверин.

Заключение

ХА является перспективным методом лечения СС у больных с кровоизлиянием вследствие разрыва АА. Наиболее распространенными препаратами для проведения ХА являются папаверин, верапамил, нимодипин, никардипин, фазудил гидрохлорид, милринон и колфорсин даропат. Однако до настоящего времени не определены сроки выполнения и кратность процедур, а также необходимые дозы используемых лекарств. В литературе отсутствуют сравнительные исследования эффективности различных путей введения препаратов. Множество нерешенных вопросов обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований эффективности ХА в лечении больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва АА.

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

Список литературы

1. Алешенко Е.И., Ромасенко М.В., Петриков С.С. и др. Влияние гипербарической оксигенации, проводимой в условиях искусственной вентиляции легких, на газовый состав артериальной крови у больных с внутричерепными кровоизлияниями. *Нейрохирургия* 2013; 3: 47–52.
2. Алешенко Е.И. Применение гипербарической оксигенации у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии. *Нейрохирургия* 2012; 3: 70–76.
3. Григорьева Е.В., Природов А.В. Дигитальная субтракционная или КТ-ангиография при нетравматическом субархноидальном кровоизлиянии: за и против. *Нейрохирургия* 2014; 2: 60–65.
4. Мельникова Е.А., Крылов В.В. Роль интраоперационных факторов в формировании когнитивных расстройств у больных после разрывов аневризм. *Нейрохирургия* 2009; 4: 19–24.
5. Грицан А.И., Газенкамф А.А., Довбыш Н.Ю. Опыт интраартериального введения папаверина для устранения церебрального вазоспазма при субархноидальном кровоизлиянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2011; 8: 18–22.
6. Крылов В.В., Природов А.В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния. *Нейрохирургия* 2011; 1: 31–41.
7. Крылов В.В., Природов А.В., Архипов И.В. и др. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме. *Нейрохирургия* 2013; 4: 16–25.
8. Nieuwkamp D.J., Setz L.E., Algra A., et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009; 8 (7): 635–642. PMID: 19501022. doi: 10.1007/s00586-016-4689-8.
9. Крылов В.В., Природов А.В., Кузнецова Т.К. Хирургические методы профилактики и лечения сосудистого спазма у больных после разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Нейрохирургия* 2014; 1: 104–115.
10. Kassel N.F., Helm G., Simmons N., et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 848–52. PMID: 1432125. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.084810.3171/jns.1992.77.6.0848.
11. Kaku Y., Yonekawa Y., Tsukahara T., et al. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 842–7. PMID: 1432124. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0842.
12. Clouston J.E., Numaguchi Y., Zoarski G.H., et al. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (1): 27–38. PMID: 7900600. doi:10.1014/AJNR.1995.72.4.0848.
13. Sawada M., Hashimoto N., Tsukahara T., et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139 (8): 706–11. PMID: 9309284. doi: 12.1272/ANS.1997.78.8.1237.
14. Firlirk K.S., Kaufmann A.M., Firlirk A.D., et al. Intra-arterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1999; 51 (1): 66–74. PMID: 9952126. doi: 10.1235/SN.1999.34.5.1743.
15. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16: 501–516. PMID: 15990041. doi: 10.1016/j.nec.2005.04.004.
16. McAuliffe W., Townsend M., Eskridge J.M., et al. Intracranial pressure changes caused during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 83 (3): 430–4. PMID: 7666218. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0430.
17. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., et al. Intra-administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (8): 1284–90. PMID: 12223366. doi: 12,3481/AJNR.2002.17.8.1034.
18. Carhuapoma J.R., Qureshi A.I., Tamargo R.J., et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and literature review. *Surg Neurol* 2001; 56 (3): 159–63. PMID: 11597640. doi: 11,3454/jns.2001.65.8.1430.
19. Liu J.K., Couldwell W.T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2 (2): 124–32. PMID: 17566409. doi: 10.3171/nc.2005.106.6.495.
20. Keuskamp J., Murali R., Chao K.H. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage aneurysm. *J Neurosurg* 2008; 108 (3): 458–63. PMID: 18312091. doi: 10.3171/JNS.2008.108.3.0458.
21. Sehy S.P., Holloway W.E., Lin S.P., et al. Improved angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial administration of verapamil. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1923–8. PMID: 7676218. doi: 12,3481/AJNR.2010.18.3.1234.
22. Morgan S.R., Raimund H., Pedro K., et al. High-Dose Intra-arterial Verapamil for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Prolonged Effects on Hemodynamic Parameters and Brain Metabolism. *J Neurosurgery* 2011; 68 (2): 337–345. PMID: 1052126. doi: 10.2345/jns.2010.18.3.1234.
23. Микеладзе К.Г., Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., и др. Интраартериальное введение верапамила для лечения церебрального вазоспазма у больной в остром периоде субархноидального кровоизлияния из аневризмы:

References

1. Aleshchenko E.I., Romasenko M.V., Petrikov S.S. et al. [The Influence of hyperbaric oxygenation is carried out in conditions of artificial ventilation of lungs, gaseous composition of arterial blood in patients with intracranial hemorrhages] *Neurosurgery* 2013; 3: 47–52 (in Russ.).
2. Aleshchenko E.I. [Use of hyperbaric oxygenation in patients with intracranial hemorrhage, in critical condition]. *Neurosurgery* 2012; 3: 70–76 (in Russ.).
3. Grigorieva E.V., Prirodov A.V. [Digital subtraction or CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: for and against]. *Neurosurgery* 2014; 2: 60–65 (in Russ.).
4. Mel'nikova E.A., Krylov V.V. [Role of intraoperative factors in development of cognitive disorders in patients after ruptured aneurysms]. *Neurosurgery*. 2009; 4: 19–24 (in Russ.).
5. Gritsan A.I., Hasenkampf A.A., Dovbysh N.Yu. [The experience of the introduction of intra-arterial papaverine for the elimination of cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage]. *Journal of anesthesiology and resuscitation*. 2011; 8 (3): 18–22 (in Russ.).
6. Krylov V., Prirodov A.V. [The risk Factors of surgical treatment of aneurysms of the middle cerebral artery in the acute period of hemorrhage]. *Neurosurgery* 2011; 1: 31–41 (in Russ.).
7. Krylov V.V., Prirodov A.V., Arkhipov I.V., et al. [Modeling of hemodynamic changes in the arteries and arterial aneurysms of the brain in vascular spasm]. *Neurosurgery* 2013; 4: 16–25 (in Russ.).
8. Nieuwkamp D. J., Setz L. E., Algra A., et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009; 8 (7): 635–642. PMID: 19501022. doi: 10.1007/s00586-016-4689-8.
9. Krylov V.V., Prirodov A.V., Kuznetsova T. K. [Surgical methods for the prevention and treatment of vascular spasm in patients with ruptured aneurysms of cerebral vessels] *Neurosurgery* 2014; 1: 104–115 (in Russ.).
10. Kassel N.F., Helm G., Simmons N., et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 848–52. PMID: 1432125. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.084810.3171/jns.1992.77.6.0848.
11. Kaku Y., Yonekawa Y., Tsukahara T., et al. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77 (6): 842–7. PMID: 1432124. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0842.
12. Clouston J.E., Numaguchi Y., Zoarski G.H., et al. Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (1): 27–38. PMID: 7900600. doi:10.1014/AJNR.1995.72.4.0848.
13. Sawada M., Hashimoto N., Tsukahara T., et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139 (8): 706–11. PMID: 9309284. doi: 12.1272/ANS.1997.78.8.1237.
14. Firlirk K.S., Kaufmann A.M., Firlirk A.D., et al. Intra-arterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1999; 51 (1): 66–74. PMID: 9952126. doi: 10.1235/SN.1999.34.5.1743.
15. Hoh B.L., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16: 501–516. PMID: 15990041. doi: 10.1016/j.nec.2005.04.004.
16. McAuliffe W., Townsend M., Eskridge J.M., et al. Intracranial pressure changes caused during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995; 83 (3): 430–4. PMID: 7666218. doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0430.
17. Feng L., Fitzsimmons B.F., Young W.L., et al. Intra-administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23 (8): 1284–90. PMID: 12223366. doi: 12,3481/AJNR.2002.17.8.1034.
18. Carhuapoma J.R., Qureshi A.I., Tamargo R.J., et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and literature review. *Surg Neurol* 2001; 56 (3): 159–63. PMID: 11597640. doi: 11,3454/jns.2001.65.8.1430.
19. Liu J.K., Couldwell W.T. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2 (2): 124–32. PMID: 17566409. doi: 10.3171/nc.2005.106.6.495.
20. Keuskamp J., Murali R., Chao K.H. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage aneurysm. *J Neurosurg* 2008; 108 (3): 458–63. PMID: 18312091. doi: 10.3171/JNS.2008.108.3.0458.
21. Sehy S.P., Holloway W.E., Lin S.P., et al. Improved angiographic cerebral vasospasm after intra-arterial administration of verapamil. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (10): 1923–8. PMID: 7676218. doi: 12,3481/AJNR.2010.18.3.1234.
22. Morgan S.R., Raimund H., Pedro K., et al. High-Dose Intra-arterial Verapamil for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Prolonged Effects on Hemodynamic Parameters and Brain Metabolism. *J Neurosurgery* 2011; 68 (2): 337–345. PMID: 1052126. doi: 10.2345/jns.2010.18.3.1234.
23. Mikeladze K. G., Eliav S. S., Shechtman, O. D., et al. [introduction intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm in a patient in OSRAM period of subarachnoid hemorrhage from an aneurysm: clinical observation].

клиническое наблюдение. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2013; 4: 57–60.

24. Biondi A., Ricciardi G.K., Puybasset L., et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (6): 1067–76. PMID: 15205150. doi: 10.2345 / ajnr.2004.16.5.1326.

25. Hänggi D., Turowski B., Beseoglu K., et al. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1053–60. PMID: 18554777. doi: 10.1016 / j.clineuro.2008.05.001.

26. Mayer T.E., Dichgans M., Straube A., et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (6): 1200–4. PMID: 18323481. doi: 10.1161 / STROKEA-HA.107.505123.

27. Wolf S., Martin H., Landscheidt J.F., et al. Continuous selective intra-arterial infusion of nimodipine for the treatment of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 12 (3): 346–51 PMID: 20033353. doi: 10.1007 / s12028-009-9317-6.

28. Cho W.S., Kang H.S., Kim J.E., et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol* 2011; 17 (2): 169–78 PMID: 28111312. doi: 10.3109 / 02688697.2010.551674.

29. Kim S. S., Dong-Hyuk P., Dong-Jun L., et al. Angiographic Features and Clinical Outcomes of Intra-Arterial Nimodipine Injection in Patients with Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 52 (3): 172–178. PMID: 01125468. doi: 11,1007 / jkns.13028.123.9414.

30. Ott S., Jedlicka S., Wolf S., et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 14: 970–741. PMID: 24527461. doi: 10.1155 / 2014.970741.

31. Thomas C., Ham S., Beyer C., et al. Effect of intra-arterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage August 2012; 26 (4): 517–524. PMID: 21519500. doi: 10.1155 / 2014/970741.

32. Ryu C.W., Koh J.S., Yu S.Y., et al. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49 (2): 112–5. PMID: 21519500. doi: 10.3340 / jkns.2011.49.2.112.

33. Tejada J.G., Taylor R.A., Ugurel M.S., et al. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (5): 844–8. PMID: 17494654. doi: 10.2345 / ajnr.2007.16.5.1326.

34. Shah Q.A., Memon M.Z., Suri M.F., et al. Super-selective intra-arterial magnesium sulfate in combination with nicardipine for the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 190–8 PMID: 19370322. doi: 10.1007 / s12028-009-9209-9.

35. Linfante I., Delgado-Mederos R., Andreone V., et al. Angiographic and hemodynamic effects of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63 (6): 1080–6; discussion 1086–7. PMID: 02525468. doi: 10.1227/01.NEU.0000327698.66596.35.

36. Schmidt U., Bittner E., Pivi S., et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg* 2010; 110 (3): 895–902. PMID: 20185665. doi: 10.1213 / ANE.0b013e3181cc9ed8.

37. Rosenberg N., Lazzaro M.A., Lopes D.K., et al. High-dose intra-arterial nicardipine results in hypotension following vasospasm treatment in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15 (3): 400–4. PMID: 21468780. doi: 10.1007 / s12028-011-9537-4.

38. Iwabuchi S., Yokouchi T., Hayashi M., et al. Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochir* 2011; 110 (2): 179–81. PMID: 21125468. doi: 10.1007 / 978-3-7091-0356-2_33.

39. Tachibana E., Harada T., Shibuya M., et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141 (1): 13–9. PMID: 10071681. doi: 10.2345 / an.1999.16.5.1326.

40. Kazuhiro T., Hiroaki M., Masaaki K., et al. Treatment of Cerebral Vasospasm with Intra-arterial Fasudil Hydrochloride February 2005; 56; 197–409. PMID: 1456124. doi: 10.1007 / f.12028-009-9209-9.

41. Zhao J., Zhou D., Guo J., et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (10): 679–83. PMID: 22027241. doi: 12.1017 / s12028-031-9537-5.

42. Sasahara W., It S., Tokunaga K., Sugiu K., et al. Case of seizures during the election intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. [Article in Japanese] *No Shinkei Geka* 2004; 32 (5): 487–91. PMID: 20587251 DOI:10.1177.

43. Enomoto Y., Yoshimura S., Yamada K., et al. Convulsion during intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; № 50 (1): 7–11; discussion 11–2. PMID: 20098018 doi.10.1029.

44. Arakawa Y., Kikuta K., Hojo M., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery*

2013; 4: 57–60 (in Russ.).

24. Biondi A., Ricciardi G.K., Puybasset L., et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25 (6): 1067–76. PMID: 15205150. doi: 10.2345 / ajnr.2004.16.5.1326.

25. Hänggi D., Turowski B., Beseoglu K., et al. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (6): 1053–60. PMID: 18554777. doi: 10.1016 / j.clineuro.2008.05.001.

26. Mayer T.E., Dichgans M., Straube A., et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 (6): 1200–4. PMID: 18323481. doi: 10.1161 / STROKEA-HA.107.505123.

27. Wolf S., Martin H., Landscheidt J.F., et al. Continuous selective intra-arterial infusion of nimodipine for the treatment of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 12 (3): 346–51 PMID: 20033353. doi: 10.1007 / s12028-009-9317-6.

28. Cho W.S., Kang H.S., Kim J.E., et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol* 2011; 17 (2): 169–78 PMID: 28111312. doi: 10.3109 / 02688697.2010.551674.

29. Kim S.S., Dong-Hyuk P., Dong-Jun L., et al. Angiographic Features and Clinical Outcomes of Intra-Arterial Nimodipine Injection in Patients with Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 52 (3): 172–178. PMID: 01125468. doi: 11,1007 / jkns.13028.123.9414.

30. Ott S., Jedlicka S., Wolf S., et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int* 2014; 14: 970741. PMID: 24527461. doi: 10.1155 / 2014.970741.

31. Thomas C., Ham S., Beyer C., et al. Effect of intra-arterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage August 2012; 26 (4): 517–524. PMID: 21519500. doi: 10.1155 / 2014/970741.

32. Ryu C.W., Koh J.S., Yu S.Y., et al. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49 (2): 112–5. PMID: 21519500. doi: 10.3340 / jkns.2011.49.2.112.

33. Tejada J.G., Taylor R.A., Ugurel M.S., et al. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-related vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28 (5): 844–8. PMID: 17494654. doi: 10.2345 / ajnr.2007.16.5.1326.

34. Shah Q.A., Memon M.Z., Suri M.F., et al. Super-selective intra-arterial magnesium sulfate in combination with nicardipine for the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 190–8 PMID: 19370322. doi: 10.1007 / s12028-009-9209-9.

35. Linfante I., Delgado-Mederos R., Andreone V., et al. Angiographic and hemodynamic effects of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2008; 63 (6): 1080–6; discussion 1086–7. PMID: 02525468. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000327698.66596.35.

36. Schmidt U., Bittner E., Pivi S., et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg* 2010; 110 (3): 895–902. PMID: 20185665. doi: 10.1213 / ANE.0b013e3181cc9ed8.

37. Rosenberg N., Lazzaro M.A., Lopes D.K., et al. High-dose intra-arterial nicardipine results in hypotension following vasospasm treatment in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15 (3): 400–4. PMID: 21468780. doi: 10.1007 / s12028-011-9537-4.

38. Iwabuchi S., Yokouchi T., Hayashi M., et al. Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochir* 2011; 110 (2): 179–81. PMID: 21125468. doi: 10.1007 / 978-3-7091-0356-2_33.

39. Tachibana E., Harada T., Shibuya M., et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141 (1): 13–9. PMID: 10071681. doi: 10.2345 / an.1999.16.5.1326.

40. Kazuhiro T., Hiroaki M., Masaaki K., et al. Treatment of Cerebral Vasospasm with Intra-arterial Fasudil Hydrochloride February 2005; 56; 197–409. PMID: 1456124. doi: 10.1007 / f.12028-009-9209-9.

41. Zhao J., Zhou D., Guo J., et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (10): 679–83. PMID: 22027241. doi: 12.1017 / s12028-031-9537-5.

42. Sasahara W., It S., Tokunaga K., Sugiu K., et al. Case of seizures during the election intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. [Article in Japanese] *No Shinkei Geka* 2004; 32 (5): 487–91. PMID: 20587251 DOI:10.1177.

43. Enomoto Y., Yoshimura S., Yamada K., et al. Convulsion during intraarterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; № 50 (1): 7–11; discussion 11–2. PMID: 20098018 doi.10.1029.

44. Arakawa Y., Kikuta K., Hojo M., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery* 2001; 4 (8): 723–8 PMID: 11322432. doi: 10.2345 / jn.2001.14.3.1224.

2001; 4 (8): 723–8 PMID: 11322432. doi: 10.2345 / jn.2001.14.3.1224.

45. Romero C.M., Morales D., Reccius A., et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 165–71. PMID: 18202923. doi: 10.1007 / s12028-008-9048-0.

46. Shankar J.J., dos Santos M.P., Deus-Silva L., et al. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2011; 53 (2): 123–8. PMID: 18271535. doi: 10.1007 / s00234-010-0720-7.

47. Nishiguchi M., Ono S., Iseda K., et al. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery* 2010; 66 (1): 158–64. PMID: 20023546. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000363153.62579.FF.

48. Fraticelli A.T., Cholley B.P., Losser M.R., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Progress* 2008; 39 (3): 893–8. PMID: 18239182. doi: 10.1161 / STROKEAHA.107.492447.

49. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intraarterial injection of colforsin daropate hydrochloride for the treatment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary report of two cases. *Neuroradiology* 2006; 48 (1): 50–3. PMID: 16261335. doi: 10.1007 / s00234-005-0014-7.

50. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intra-arterial colforsin daropate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2010; 52 (9): 837–45. PMID: 19953235. doi: 10.1007 / s00234-009-0631-7.

51. Suzuki S., Sato M., Ota S., et al. Intraarterial colforsin may improve the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *World Neurosurg* 2012; 78 (4): 295–9. PMID: 22120553. doi: 10.1016 / j.wneu.2011.10.046.

45. Romero C.M., Morales D., Reccius A., et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11 (2): 165–71. PMID: 18202923. doi: 10.1007 / s12028-008-9048-0.

46. Shankar J.J., dos Santos M.P., Deus-Silva L., et al. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2011; 53 (2): 123–8. PMID: 18271535. doi: 10.1007 / s00234-010-0720-7.

47. Nishiguchi M., Ono S., Iseda K., et al. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery* 2010; 66 (1): 158–64. PMID: 20023546. doi: 10.1227 / 01.NEU.0000363153.62579.FF.

48. Fraticelli A.T., Cholley B.P., Losser M.R., et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Progress* 2008; 39 (3): 893–8. PMID: 18239182. doi: 10.1161 / STROKEAHA.107.492447.

49. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intraarterial injection of colforsin daropate hydrochloride for the treatment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary report of two cases. *Neuroradiology* 2006; 48 (1): 50–3. PMID: 16261335. doi: 10.1007 / s00234-005-0014-7.

50. Suzuki S., Ito O., Sayama T., et al. Intra-arterial colforsin daropate for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2010; 52 (9): 837–45. PMID: 19953235. doi: 10.1007 / s00234-009-0631-7.

51. Suzuki S., Sato M., Ota S., et al. Intraarterial colforsin may improve the outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective study. *World Neurosurg* 2012; 78 (4): 295–9. PMID: 22120553. doi: 10.1016 / j.wneu.2011.10.046.

Информация об авторах: Калинин Александр Александрович – врач-нейрохирург отд. нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3. E-mail: Aleksandr_kalinkin27@mail.ru; Петриков С.С. – д.м.н., проф. РАН, директор НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия.

Information about the authors: Aleksandr A. Kalinkin, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, N.V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, 129090, Russia, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya pl., 3. E-mail: Aleksandr_kalinkin27@mail.ru; Sergey S. Petrikov, D.Sci (Med.), RAS Prof., Director of the N. V. Sklifosofskiy Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia.

Нейроанатомические особенности ГОЛОВНОГО МОЗГА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

А.Г. Полунина, Е.А. Брюн

ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Гендерный состав когорт пациентов является важным фактором, способным влиять на результаты исследований патогенеза и методов лечения нейропсихиатрических и психоневрологических расстройств. Во всех возрастных группах средний объем мозга у мужчин приблизительно на 8–15% больше по сравнению с женщинами, соответственно в среднем у мужчин большими по объему являются практически все нейрональные и проводниковые структуры мозга. Однако в ряде исследований было показано, что размер тела и объем мозга также являются важным кофактором, определяющим результаты нейроанатомических исследований. Кроме того, процессы созревания нервной системы протекают с большей скоростью у женщин по сравнению с мужчинами, и влияние данного фактора на результаты нейроанатомических исследований значительно выражено в когортах пациентов молодого возраста. При использовании поправки на общий объем мозга в равных по возрасту когортах наиболее последовательны данные о большем размере амигдал у мужчин по сравнению с женщинами. Логичны данные о гендерных различиях в нейроанатомической организации зрительного и слухового анализаторов, с большим нейрональным ресурсом первого у мужчин и большим относительным и абсолютным объемом первичной и ассоциативной слуховой (речевой) коры у женщин. Также в популяциях женщин последовательно регистрируются большие относительные объемы корковых структур мозга, осуществляющих регуляцию эмоций, по сравнению с мужскими популяциями. В целом как глобальные, так и региональные показатели межполушарной асимметрии в большей степени выражены у мужчин по сравнению с женщинами.

Ключевые слова: гендерные различия, зрительный анализатор, слуховой анализатор, лимбическая система, пол.

Для цитирования: Полунина А.Г., Брюн Е.А. Нейроанатомические особенности головного мозга у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 68-75.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.10

Neuroanatomic differences of the brain in males and females

Anna G. Polunina, Evgeniy A. Bryun

Moscow Research and Practical Center for Drug Addiction, Moscow, Russia

Gender distribution is an important factor in patient cohorts which may influence the results acquired in studies on pathogenesis and treatment of neuropsychiatric disorders. In all age groups, the mean brain volume is approximately 8–15% larger in males than in females, so the absolute volumes of almost all neuronal and white matter brain structures are larger in males. Several studies showed that body size and brain volumes may influence the results of neuroanatomical studies. In addition, brain maturation rate is faster in females than in males which should be considered as another important contributor to possible inconsistencies in the results of studies of gender effects on neuroanatomy, particularly in cohorts of young patients. Taking those circumstances into account, the most consistent findings in this field demonstrated larger amygdala volume in males in comparison with females, which was applicable to both paediatric and adult populations. Data on gender differences in neuroanatomy of visual and auditory cortical areas seem to be reasonable. Larger relative volumes of limbic and paralimbic cortex in females in comparison with males were consistently found in a range of studies as well. Overall, global and regional hemisphere asymmetry values are more pronounced in males in comparison with females.

Keywords: auditory cortex, gender differences, limbic system, sex differences, visual cortex.

For citation: Polunina A.G., Bryun E.A. [Neuroanatomic differences of the brain in males and females]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(3): 68-75.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.10

Гендерный состав когорт пациентов является общепризнанным фактором, способным влиять на результаты исследований патогенеза и методов лечения нейропсихиатрических и психоневрологических расстройств. По этой причине в настоящее время принято уравнивать группы сравнения по пропорциональному составу мужчин и женщин. Кроме

того, во многих случаях используются математические инструменты, предназначенные для нивелирования эффекта пола на результаты статистического анализа данных. Однако данные процедуры эффективны только при сравнении когорт пациентов внутри одного и того же исследования, в то время как при сравнении данных разных исследований эффект пола учесть очень сложно.

До недавнего времени о гендерных особенностях центральной нервной системы было известно относительно мало, поэтому было трудно интерпретировать степень влияния различий в гендерном составе групп испытуемых на несходство в результатах, полученных в аналогичных по дизайну исследованиях. В последние годы исследования в этой области активно проводились, и на первых этапах изучения данной проблемы были выявлены значительные глобальные и региональные различия нейроанатомии головного мозга у мужчин и женщин. Тем не менее в более поздних исследованиях было показано, что значительная часть этих различий связана с разницей в размерах тела и, соответственно, размеров головного мозга у мужчин и женщин, и при включении в анализ мужчин и женщин с равным внутричерепным объемом эффект пола нивелируется. Иными словами, объемы нейрональных и проводниковых структур распределяются и соотносятся по-разному у людей с крупным и относительно небольшим головным мозгом [1, 2]. Поэтому объем мозга является важным кофактором, способным существенно влиять на результаты анализа нейроанатомических данных при изучении гендерных различий.

В настоящем обзоре мы суммировали данные нейровизуализационных исследований гендерных различий нейроанатомии головного мозга, в большинстве которых использовалась поправка на объем головного мозга или внутричерепной объем. Кроме того, мы приводим данные о существенных различиях в темпе развития мужского и женского мозга, которые также являются важной причиной противоречивости результатов исследований гендерных особенностей нейроанатомии, получаемых в разных по возрасту популяциях здоровых испытуемых.

Глобальные нейроанатомические показатели

Общий объем мозга

Во всех возрастных группах средний объем мозга у мужчин приблизительно на 8–15% больше, чем у женщин [1–8]. У мужчин больше абсолютные объемы как серого, так и белого вещества по сравнению с женщинами аналогичного возраста [2, 4, 6, 7, 9].

Объем мозга прямо коррелирует с площадью поверхности тела и ростом [10–12]. S.V. Neumsfield с соавт. [10] проанализировали 14 исследований и показали, что в большинстве из них была выявлена достоверная ассоциация между анализировавшимися показателями, при этом корреляции между ростом (реже весом) и объемом мозга достигали статистической значимости преимущественно в группах мужчин, реже – в группах женщин. Кроме того, S.V. Neumsfield с соавт. [10] провели аутопсийное и нейровизуализационное исследования, включавшие преимущественно молодых мужчин, и также выявили достоверные корреляции между ростом и объемом мозга. Таким образом, больший объем мышц и органов у мужчин требует участия большего количества нейронов в управлении движениями и другими функциями и пропорционально большая часть мозга у высоких людей вовлечена в регуляцию соматических и вегетативных функций [13].

Темпы созревания структур мозга

В детском и подростковом возрасте женский мозг созревает на два-три года быстрее по сравнению с мужским. Таким

образом, при сравнении популяций детей и людей молодого возраста мозг девочек является более зрелым по сравнению с мозгом мальчиков.

Объемные показатели коры больших полушарий и подкорковых ядер увеличиваются до подросткового возраста, а в процессе созревания начинают уменьшаться в объеме [4]. Раньше всего пиковые значения объема серого вещества регистрируются в подкорковых ядрах. У девочек хвостатое ядро достигает максимального объема в среднем к 7,5 годам, в то время как у мальчиков – к 10 годам, после чего в норме объем хвостатого ядра начинает уменьшаться [14]. Пик величины объема коры мозга у девочек приходится на возраст 11,5 лет, в то время как у мальчиков максимальный объем коры мозга регистрируется в среднем в 14,5 лет [4].

Природа процессов созревания мозга, сопровождающихся уменьшением объема серого вещества, остается не до конца ясной. В лонгитудинальном исследовании E.R. Sowell с соавт. [15] было показано, что уменьшение объема серого вещества у детей наиболее выражено в тех регионах головного мозга, в которых больше всего выражены процессы миелинизации белого вещества. По мнению авторов, «истончение» слоя серого вещества на магнитно-резонансных томограммах отражает изменение интенсивности сигнала от нижних его слоев в связи с миелинизацией составляющих их ассоциативных волокон. Кроме того, уменьшение объема серого вещества в подростковом возрасте, по-видимому, обусловлено активацией процессов «прунинга» или элиминацией избыточных синапсов, наблюдаемыми в детском и подростковом возрасте в экспериментальных исследованиях. Данные патологоанатомических исследований также указывают на уменьшение количества синапсов в коре головного мозга на 40% у взрослых людей по сравнению с детьми [16]. Ряд авторов высказывают предположение о значимости процессов селективной элиминации нейронов, количество которых у новорожденных также является избыточным [17]. Действительно, возрастное уменьшение количества нейронов в сером веществе мозга было продемонстрировано в патологоанатомических исследованиях, однако параллельно с процессом редукции числа нейронов происходит увеличение количества глиальных клеток в несколько раз [18].

Объем белого вещества головного мозга последовательно увеличивается в течение детского и подросткового периодов и достигает уровня плато в разных структурах мозга в разном возрасте [4, 19]. Процессы структурных изменений в белом веществе наиболее активны до 21–24 лет, однако формирование трактов, соединяющих префронтальную и височную кору с отдаленными структурами мозга, продолжается вплоть до пятого десятилетия жизни [20]. По данным лонгитудинального исследования Y. Wang с соавт. [21], процессы формирования проводниковых структур мозга у девочек также опережают аналогичные этапы созревания мозга у мальчиков.

В исследовании M.D. de Bellis с соавт. [22] было показано, что, несмотря на более медленное функциональное созревание структур мозга у мальчиков по сравнению с девочками, темпы анатомических изменений в структурах мозга в подростковом возрасте более интенсивны у мужчин. Так, в диапазоне от 6 до 18 лет абсолютный объем серого вещества у мальчиков уменьшается на 19%, а у девочек – на 4,7%. В то же время абсолютный объем белого вещества в этом же возрастном диапазоне возрастает у мальчиков

на 45% (в мозолистом теле – на 58%) по сравнению с 17% (в мозолистом теле – 27,4%) у девочек. Подчеркнем, что процессы созревания мозга характеризуются увеличением абсолютного объема белого вещества мозга и уменьшением абсолютного объема серого вещества мозга. Таким образом, развитие мозга у мальчиков в подростковом периоде характеризуется большей интенсивностью.

Гендерные различия темпов инволюционных процессов в структурах мозга изучены в меньшей степени по сравнению с процессами созревания. Интересно, что, по данным исследования А.В. Павлова и С.В. Савельева [23], интенсивность инволюционных процессов в сосцевидных телах, являющихся частью лимбической системы, протекают интенсивнее и проявляются в среднем на 5 лет раньше у женщин по сравнению с мужчинами.

Соотношение объемов серого и белого вещества

В ряде исследований у женщин была выявлена большая пропорция серого вещества по отношению к белому веществу по сравнению с мужчинами [1–3]. Так, в исследовании R.C. Gur с соавт. [3] соотношение серого вещества–белого вещества–цереброспинальной жидкости в женской группе составило 55%–37%–7%, а в группе мужчин – 50%–40%–9%. Тем не менее в исследовании С.М. Leonard с соавт. [1] было показано, что большая пропорция серого вещества по отношению к белому характерна для людей с меньшим внутрочерепным объемом вне зависимости от пола. Внутрочерепной объем был связан с 21% вариабельности пропорции серого вещества, в то время как пол был независимо связан только с 4% дисперсии данного признака. По мнению авторов, больший по объему мозг характеризуется большим количеством межнейронных связей, которое обеспечивается пропорционально большим количеством белого вещества.

Аналогичное исследование С.В. Pintzka с соавт. [2] подтвердило выводы С.М. Leonard с соавт. [1] о существенном влиянии внутрочерепного объема на пропорции серого и белого вещества мозга; при этом эффекты данного фактора также были выражены в большей степени по сравнению с эффектом пола. Важно также, что исследователи показали существенное влияние метода «поправки» на эффект внутрочерепного объема на получаемые результаты исследования. При этом последние могут значительно отличаться при использовании разных методов анализа данных.

Е. Lurders с соавт. [5] сравнили сходные по размеру мозга группы здоровых мужчин и женщин и не выявили различий в соотношении общего количества серого и белого вещества. Тем не менее региональные различия в количестве серого вещества в обследованной когорте испытуемых были связаны с полом, а не с размером мозга.

В недавнем исследовании С.В. Pintzka с соавт. [2], включавшем людей среднего возраста, были зарегистрированы достоверные межполовые различия в относительном объеме серого вещества коры головного мозга, но не в объеме серого вещества подкорковых структур мозга или объеме белого вещества. При поправке на внутрочерепной объем серого вещества коры мозга был большим у женщин. Исследователи также сравнивали подгруппы мужчин и женщин с равным объемом мозга в равном возрастном диапазоне и аналогично приведенному выше исследованию не выявили каких-либо межполовых различий в глобальном

распределении серого и белого вещества в структурах мозга при сохранении региональных различий.

Межполушарная асимметрия

Полушария мозга у женщин более симметричны по сравнению с мужчинами. Так, в исследовании М. Üysel с соавт. [24] преобладание объема правого полушария мозга по отношению к левому было выявлено как у мужчин, так и у женщин, однако данная тенденция была более выраженной в мужской группе. Распределение серого вещества мозга также более асимметрично у мужчин. По данным исследования R.C. Gur с соавт. [3], у мужчин объем серого вещества в левом полушарии был достоверно больше по сравнению с правым, в то время как у женщин данный показатель был симметричным. Также в целом ряде исследований были продемонстрированы межполушарные различия в объеме региональных нейроанатомических показателей у мужчин и женщин, которые будут рассмотрены в соответствующих разделах ниже.

По-видимому, межполушарная асимметрия в распределении белого и серого вещества в значительной степени определяется возрастом обследуемой популяции. Так, М. Wilke с соавт. [9] зарегистрировали более выраженную межполушарную асимметрию у мальчиков-подростков по сравнению с девочками с большим объемом белого вещества в левом полушарии по сравнению с правым полушарием. При этом в передних отделах мозга выраженность межполушарной асимметрии в распределении белого вещества уменьшалась с возрастом, в то время как в теменных отделах больших полушарий данная тенденция наблюдалась только у девочек. В то же время в популяции детей 7–10 лет V.S. Caviness с соавт. [25] зарегистрировали более выраженную межполушарную асимметрию белого вещества (справа на 3% больше) у девочек по сравнению с мальчиками, что, возможно, отражает определенный этап созревания мозга.

Цитоархитектоника корковых и подкорковых структур головного мозга также характеризуется межполушарной асимметрией, имеющей разную направленность у мужчин и женщин [26, 27]. При этом плотность нейронов и доля крупных нейронов в ряде структур мозга выше у женщин в левом полушарии, в то время как у мужчин эти показатели выше в правом полушарии.

Региональные нейроанатомические показатели

Подкорковые ядра и мозжечок

А.Н. Ruigrok с соавт. [7] провели метаанализ 16 исследований различий объема структур мозга у мужчин и женщин и пришли к выводу, что в популяциях мужчин стабильно выявляется больший размер амигдал, скорлупы и нескольких отделов мозжечка по сравнению с женскими популяциями. В 8 исследованиях оценивалась плотность серого вещества, которая у мужчин была выше в левополушарной амигдале, структурах бледного шара, скорлупе и claustrum, а также в правой доле мозжечка. По данным метаанализа, у женщин зарегистрирован больший объем таламусов билатерально.

Больший объем амигдал у мужчин по сравнению с женщинами регистрировался как во взрослых, так и в детских популяциях [25, 28]. Так, в исследовании V.S. Caviness с соавт. [25] размер амигдал у девочек составил только 84,2% от размера амигдал у мальчиков 7–10 лет при том,

что средний объем мозга в группе девочек составил 93,4% от размера мозга мальчиков. В исследовании Н.Ж. Kim с соавт. [29] амигдалы имели сходный размер у мальчиков и девочек подросткового возраста, однако радиус поверхностного амигдаларного ядра был больше у мальчиков по сравнению с девочками. Большие размеры амигдал у мужчин по сравнению с женщинами были зарегистрированы также в исследовании С.В. Pintzka с соавт. [2], включавшем людей среднего и пожилого возраста с равными объемами головного мозга. В этом же исследовании сравнение когорт с равным по объему головным мозгом выявило большие размеры мозжечка у мужчин по сравнению с женщинами.

По данным гистологического исследования И.Н. Боголеповой и А.Д. Антохова [26], цитоархитектоника миндалевидных ядер также отличается у мужчин и женщин. При этом межполушарная асимметрия плотности нейронов и глиальных клеток имела левополушарную направленность у женщин и правополушарную – у мужчин.

Хотя А.Н. Ruigrok с соавт. [7] не указывают на большие размеры хвостатых ядер у женщин по сравнению с мужчинами, данная тенденция была продемонстрирована как минимум в двух оригинальных исследованиях [5, 25]. Е. Lunders с соавт. [5] наблюдали больший объем хвостатых ядер у женщин при сравнении с популяцией мужчин с равным по величине объемом головного мозга. Однако в исследовании С.В. Pintzka с соавт. [2], включавшем испытуемых среднего и пожилого возраста, межполовые различия по данному показателю выявлены не были.

Зрительный и слуховой анализаторы

Поскольку исследования межполовых различий когнитивных функций последовательно указывают на преимущество мужчин в сфере процессинга зрительных паттернов и преимущество женщин в процессинге вербальной информации, ряд исследований был посвящен анатомическим особенностям зрительного и слухового анализаторов у мужчин и женщин. Так, С.С. Вгун с соавт. [30] выявили у мужчин больший относительный объем первичной и вторичной зрительной коры в затылочных долях по сравнению с женщинами. В то же время после поправки на объем мозга в когорте женщин исследователи зарегистрировали достоверно больший объем левой височной доли, левой теменной и левой затылочной долей по сравнению с мужчинами, при этом максимум межгрупповых различий был продемонстрирован относительно объема левой височной доли. Кроме того, у женщин был пропорционально больший объем первичной слуховой коры (верхняя височная извилина) как в левом, так и в правом полушарии.

К. Amunts с соавт. [31] показали, что зрительная кора у мужчин имеет выраженную межполушарную асимметрию с большим объемом ассоциативной коры в правом полушарии по сравнению с левым, в то время как у женщин объемы зрительной коры распределены симметрично или даже объем зрительной коры в левом полушарии превосходит аналогичный показатель в правом полушарии. Важно также, что соотношение правополушарных вторичной и первичной зрительной коры было в два раза меньше у женщин по сравнению с мужчинами, то есть на одну единицу первичной зрительной коры у мужчин приходится в два раза больше единиц ассоциативной зрительной коры. По-видимому, большее абсолютное и относительное коли-

чество нейронов во вторичной зрительной коре дает существенные преимущества мужчинам в анализе зрительно-пространственной информации [31].

С.М. Leonard с соавт. [1] также наблюдали существенно больший относительный объем извилин Гешля у женщин по сравнению с мужчинами: в левом полушарии – на 11% (т.е. на 0,67 стандартного отклонения), а в правом полушарии – на 15% (т.е. на 0,75 стандартного отклонения). Кроме того, у женщин был большим относительный объем задневерхней височной извилины (planum temporal) в левом полушарии. Гендерных различий в объеме правой задневисочной, теменных и лобных долей в данном исследовании выявлено не было.

В популяциях женщин и мужчин с равным объемом мозга Е. Lunders с соавт. [5] выявили больший объем серого вещества у женщин в левой верхней височной и левой верхней лобной извилинах. При этом у мужчин не было зарегистрировано каких-либо участков коры мозга с большим объемом серого вещества по сравнению с женщинами в данном исследовании.

В исследовании Е.Р. Sowell с соавт. [8] было показано, что кора у женщин в целом ряде регионов толще по сравнению с мужчинами, при этом наибольшие межполовые различия в толщине коры были зарегистрированы в правой нижней теменной и задней височной области, где кора у женщин была толще в среднем на 0,45 мм. В меньшей степени межполовые различия были выражены в левополушарной задней височной, вентральной лобной и латеральной затылочной коре. У мужчин кора была достоверно толще по сравнению с женщинами только в небольшой части правополушарной передневисочной и орбитофронтальной коры. Интересно, что большая толщина коры у женщин в височно-теменной области выявлялась уже в детском возрасте и регистрировалась во всех возрастных группах вплоть до пожилого возраста.

По данным метаанализа А.Н. Ruigrok с соавт. [7] у женщин чаще регистрируется больший объем серого вещества в извилинах Гешля и planum temporale, а также в ряде структур лобной и теменной коры. Плотность серого вещества у женщин была выше в левой лобной коре по сравнению с популяциями мужчин. По данным гистологического исследования Л.И. Малофеевой и И.Н. Боголеповой [32], плотность нейронов также выше у женщин в левополушарной речевой коре по сравнению с мужчинами.

Лимбическая и паралимбическая кора

В целом ряде исследований в популяциях женщин были зарегистрированы большие относительные объемы корковых структур мозга, осуществляющих регуляцию эмоций, по сравнению с мужскими популяциями. Так, R.C. Gur с соавт. [33] описали больший относительный объем серого вещества в орбитофронтальной коре у женщин по сравнению с мужчинами. В исследовании S.L. Mann с соавт. [34] объем серого вещества в поясной извилине был также большим у женщин по сравнению с мужчинами. По данным С.С. Вгун с соавт. [30], объем передней поясной извилины также пропорционально больше у женщин по сравнению с мужчинами, а в исследовании М. Wilke с соавт. [9] сходные данные были получены в популяции подростков. В исследовании Н. Gündel с соавт. [35] был зарегистрирован пропорционально больший

объем правой передней поясной извилины у женщин по сравнению с мужчинами.

По данным H.Gündel с соавт. [35] левосторонняя асимметрия поясной коры (большой объем поясной коры в левом полушарии по сравнению с правым) во взрослом возрасте чаще наблюдается у мужчин (39%) по сравнению с женщинами (25%). В то же время у взрослых женщин чаще преобладает объем правой поясной извилины по отношению к левой (57%), у мужчин данный паттерн наблюдается несколько реже (45%). Сходные данные получены в исследовании M. Yücel с соавт. [24], наблюдавших у мужчин левостороннюю латерализацию объема передних отделов поясной извилины достоверно чаще правосторонней латерализации (48% и 19%), в то же время у женщин в данном исследовании межполушарные различия передней поясной извилины были выражены реже (32% и 23% соответственно).

J. Pujol с соавт. [36] также чаще наблюдали преобладание объема правой передней поясной извилины по отношению к левой у женщин по сравнению с мужчинами. При этом как для женщин, так и для мужчин с относительно большей правой поясной извилиной были характерны такие психологические особенности, как повышенная обеспокоенность возможными проблемами, боязливость в условиях неопределенности, застенчивость перед незнакомыми людьми, утомляемость. Исследователи сделали вывод, что большие объемы правой передней поясной извилины являются анатомическим коррелятом такого «женского» психологического конструкта, как «избегание вреда» (Harm Avoidance), который чаще наблюдается у женщин, но встречается также у меньшей части мужчин.

Важно подчеркнуть, что большой объем орбитофронтальной и поясной коры характерен для популяций женщин по сравнению с популяциями мужчин. В то же время на индивидуальном уровне некоторые женщины демонстрируют «мужские» пропорции в строении мозга, в то время как некоторые мужчины характеризуются относительно высокими объемами орбитофронтальной коры по «женскому типу» [33]. Интересно, по данным метаанализа A.N. Ruigrok с соавт. [7], в отличие от передних отделов поясной извилины объем серого вещества в задних поясных извилинах выше у мужчин по сравнению с женщинами.

Данные о межполовых различиях объема гиппокампа противоречивы. По данным метаанализа A.N. Ruigrok с соавт. [7], объем серого вещества в гиппокампах и парагиппокампальных извилинах выше у мужчин по сравнению с женщинами. S.W. Pintzka с соавт. [2] выявили больший объем гиппокампа у мужчин по сравнению с женщинами в когортах с равным объемом мозга и после поправки на возраст, рост и площадь поверхности тела. В то же время V.S. Caviness с соавт. [25] зарегистрировали большие относительные размеры гиппокампов у девочек 7–10 лет по сравнению с мальчиками аналогичного возраста. Повидимому, межполовые анатомические различия в данных структурах мозга динамически меняются на разных стадиях созревания нервной системы.

Проводниковые структуры мозга

Межполовые различия анатомии проводниковых структур у мужчин и женщин изучены в меньшей степени по сравнению с нейронными структурами, поскольку тех-

нологии, позволяющие проводить подобные исследования, появились лишь в последние годы. На первом этапе было показано, что абсолютные и относительные объемы белого вещества больше у мужчин по сравнению с женщинами аналогичного возраста [2, 4, 6, 7, 9]. Однако эти различия в значительной степени обусловлены необходимостью формирования большего количества межнейронных связей в случае большего по объему мозга по сравнению с мозгом меньшего размера. Иными словами, крупный мозг включает пропорционально больший объем белого вещества по отношению к серому веществу по сравнению с мозгом меньшего размера как у мужчин, так и у женщин [2, 7].

Региональные межполовые различия в объеме белого вещества также были зарегистрированы в ряде исследований, однако данные о них противоречивы. Например, в исследовании S.M. Leonard с соавт. [1] относительные размеры мозолистого тела были в среднем больше на 5% у двадцатилетних женщин по сравнению с мужчинами. Однако в исследовании A. den Braber с соавт. [37], включавшем испытуемых преимущественно тридцатилетнего возраста, межполовые различия в величине мозолистого тела не были выявлены.

Можно предположить, что противоречивость данных о связи пола со структурными особенностями белого вещества обусловлена в первую очередь различиями в возрасте изучавшихся популяций, то есть на разных стадиях созревания мозга выраженность и даже векторность межполовых различий меняется. Так, Y. Wang с соавт. [21] зарегистрировали более высокий уровень глобальной фракционной анизотропии, то есть более высокий уровень миелинизации белого вещества мозга у девочек-подростков по сравнению с мальчиками. В исследовании T.J. Eluvathingal с соавт. [38], также включавшем подростков младшего возраста, аналогичным образом у девочек была выявлена более выраженная миелинизация пучков белого вещества мозга, соединяющих отдаленные области коры мозга (нижние лонгитудинальные пучки, правый нижний лобно-затылочный пучок), по сравнению с мальчиками.

Интересны данные исследования M. Ingallhalikar с соавт. [38], включавшего подростков в возрасте 8–22 лет и выявившего больший объем межполушарных связей у девочек по сравнению с мальчиками. В то же время в когорте мальчиков был большим объем внутримушарных связей по сравнению с когортой девочек. Авторы сделали вывод, что проводниковая организация мужского мозга повышает эффективность перцептивных и координаторных процессов, в то время как проводниковая система женского мозга обеспечивает более эффективное взаимодействие аналитических центров головного мозга.

В то же время исследования популяций среднего и пожилого возраста часто описывают противоположную тенденцию — более выраженную миелинизацию белого вещества у мужчин. Так, A. den Braber с соавт. [37] наблюдали более высокий глобальный показатель миелинизации белого вещества в когорте мужчин среднего возраста по сравнению с когортой женщин. S. Inano с соавт. [39] также выявили обширные региональные различия с более выраженной миелинизацией белого вещества у мужчин в возрасте 25–85 лет по сравнению с женщинами в аналогичном возрастном диапазоне, включая валик мозолистого тела, билатеральные структуры *corona radiata*, верхний лонгитудинальный пучок, заднюю

ножку внутренней капсулы и др. По-видимому, «переломный момент» межполовых различий в миелинизации проводящих путей головного мозга приходится на период около 20-ти лет, когда миелинизация проводниковых структур головного мозга относительно «выравнивается» у мужчин и женщин. Так, в когорте двадцатилетних здоровых испытуемых R.A. Капаан с соавт. [40] не зарегистрировали межполовых различий в глобальных показателях миелинизации белого вещества, однако выявили умеренно выраженные региональные различия в виде более высокого уровня анизотропии в мозолистом теле и прилежащих к нему участках белого вещества у женщин и более высокой анизотропии белого вещества в мозжечке и передних отделах левого верхнего лонгитудинального пучка у мужчин.

Заключение

Данные современных исследований гендерных особенностей нейроанатомии головного мозга последовательно указывают на необходимость контроля таких факторов, как объем мозга и возраст испытуемых для получения адекватных результатов. Иными словами, крупный мозг как у мужчин, так и у женщин характеризуется пропорционально большим объемом проводников (белого вещества) по отношению к нейрональным структурам (серое вещество)

Список литературы

- Leonard C.M., Towler S., Welcome S., et al. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cereb. Cortex* 2008; 18(12): 2920–31. DOI: 10.1093/cercor/bhn052 PMID: 18440950.
- Pintzka C.W., Hansen T.I., Evensmoen H.R., Häberg A.K. Marked effects of intracranial volume correction methods on sex differences in neuroanatomical structures: a HUNT MRI study. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 238. DOI:10.3389/fnins.2015.00238 PMID: 26217172.
- Gur R.C., Turetsky B.I., Matsui M., et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J. Neurosci.* 1999; 19(10): 4065–4072. PMID: 10234034.
- Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30(6): 718–29. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001 PMID: 16887188.
- Luders E., Gaser C., Narr K.L., Toga A.W. Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J. Neurosci.* 2009; 29(45): 14265–14270. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2261-09.2009 PMID: 19906974.
- Reiss A.L., Abrams M.T., Singer H.S., et al. Brain development, gender and IQ in children: a volumetric imaging study. *Brain.* 1996; 119: 1763–1774. PMID: 8931596.
- Ruigrok A.N., Salimi-Khorshidi G., Lai M.C. et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 39: 34–50 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004 PMID: 24374381.
- Sowell E.R., Peterson B.S., Kan E. et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(7): 1550–60. DOI: 10.1093/cercor/bhl066 PMID: 16945978.
- Wilke M., Holland S.K., Krageloh-Mann I. Global, regional and local development of gray and white matter volume in normal children. *Exp. Brain Res.* 2007; 178(3): 296–307. DOI: 10.1007/s00221-006-0732-z PMID: 17051378.
- Heymsfield S.B., Chirachariyavej T., Rhyu I.J. et al. Differences between brain mass and body weight scaling to height: potential mechanism of reduced mass-specific resting energy expenditure of taller adults. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 40–48. DOI: 10.1152/jappphysiol.91123.2008 PMID: 19008483.
- Ho K.C., Roessmann U., Straumfjord J.V., Monroe G. Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980; 104(12): 640–5. PMID: 6893660.
- Koh I., Lee M.S., Lee N.J. et al. Body size effect on brain volume in Korean youth. *Neuroreport.* 2005; 16(18): 2029–32. PMID: 16317348.
- Zaidi Z.F. Gender differences in human brain: a review. *The Open Anatomy Journal* 2010; 2: 37–55. DOI: 10.2174/1877609401002010037.
- Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288(14): 1740–1748. doi:10.1001/jama.288.14.1740 PMID: 12365958.
- Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E. et al. Cortical abnormalities in

в связи с большей дистанцией между нейросетевыми центрами. Кроме того, региональные различия нейроанатомии в популяциях детского и молодого возраста в значительной степени обусловлены разными темпами созревания структур мозга у мужчин и женщин.

Наиболее последовательны данные о большем размере амигдал у мужчин по сравнению с женщинами, продемонстрированные как в детских популяциях, так и в когортах среднего и пожилого возраста. Логичны данные о гендерных различиях в нейроанатомической организации зрительного и слухового анализаторов с большим нейрональным ресурсом первого у мужчин и большим относительным и абсолютным объемом первичной и ассоциативной слуховой (речевой) коры у женщин. Кроме того, в целом ряде исследований в популяциях женщин были зарегистрированы большие относительные объемы корковых структур мозга, осуществляющих регуляцию эмоций, по сравнению с мужскими популяциями. В целом, как глобальные, так и региональные показатели межполушарной асимметрии в большей степени выражены у мужчин по сравнению с женщинами.

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

References

- Leonard C.M., Towler S., Welcome S., et al. Size matters: cerebral volume influences sex differences in neuroanatomy. *Cereb. Cortex* 2008; 18(12): 2920–31. DOI: 10.1093/cercor/bhn052 PMID: 18440950.
- Pintzka C.W., Hansen T.I., Evensmoen H.R., Häberg A.K. Marked effects of intracranial volume correction methods on sex differences in neuroanatomical structures: a HUNT MRI study. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 238. DOI:10.3389/fnins.2015.00238 PMID: 26217172.
- Gur R.C., Turetsky B.I., Matsui M. et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J. Neurosci.* 1999; 19(10): 4065–4072. PMID: 10234034.
- Lenroot R.K., Giedd J.N. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30(6): 718–29. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001 PMID: 16887188.
- Luders E., Gaser C., Narr K.L., Toga A.W. Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J. Neurosci.* 2009; 29(45): 14265–14270. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2261-09.2009 PMID: 19906974.
- Reiss A.L., Abrams M.T., Singer H.S. et al. Brain development, gender and IQ in children: a volumetric imaging study. *Brain.* 1996; 119: 1763–1774. PMID: 8931596.
- Ruigrok A.N., Salimi-Khorshidi G., Lai M.C. et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 39: 34–50 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004 PMID: 24374381.
- Sowell E.R., Peterson B.S., Kan E. et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(7): 1550–60. DOI: 10.1093/cercor/bhl066 PMID: 16945978.
- Wilke M., Holland S.K., Krageloh-Mann I. Global, regional and local development of gray and white matter volume in normal children. *Exp. Brain Res.* 2007; 178(3): 296–307. DOI: 10.1007/s00221-006-0732-z PMID: 17051378.
- Heymsfield S.B., Chirachariyavej T., Rhyu I.J. et al. Differences between brain mass and body weight scaling to height: potential mechanism of reduced mass-specific resting energy expenditure of taller adults. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106: 40–48. DOI: 10.1152/jappphysiol.91123.2008 PMID: 19008483.
- Ho K.C., Roessmann U., Straumfjord J.V., Monroe G. Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980; 104(12): 640–5. PMID: 6893660.
- Koh I., Lee M.S., Lee N.J. et al. Body size effect on brain volume in Korean youth. *Neuroreport.* 2005; 16(18): 2029–32. PMID: 16317348.
- Zaidi Z.F. Gender differences in human brain: a review. *The Open Anatomy Journal* 2010; 2: 37–55. DOI: 10.2174/1877609401002010037.
- Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288(14): 1740–1748. doi:10.1001/jama.288.14.1740 PMID: 12365958.
- Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E. et al. Cortical abnormalities in

- children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362: 1699–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14842-8 PMID: 14643117.
16. Huttenlocher P.R. Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979; 163: 195–205. PMID: 427544.
17. Giedd J.N., Snell J.W., Lange N. et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb. Cortex.* 1996; 6: 551–560. PMID: 8670681.
18. Abitz M., Nielsen R.D., Jones E.G. et al. Excess of neurons in the human newborn mediodorsal thalamus compared with that of the adult. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(11): 2573–8. DOI: 10.1093/cercor/bhl163 PMID: 17218480.
19. Lebel C., Walker L., Leemans A. et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage.* 2008; 40: 1044–1055. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053 PMID: 18295509.
20. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58: 461–465. doi:10.1001/archpsyc.58.5.461 PMID: 11343525.
21. Wang Y., Adamson C., Yuan W. et al. Sex differences in white matter development during adolescence: a DTI study. *Brain Res.* 2012; 1478: 1–15. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.038 PMID: 22954903.
22. de Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R. et al. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb. Cortex.* 2001; 11(6): 552–7. DOI: 10.1093/cercor/11.6.552 PMID: 11375916.
23. Павлов А.В., Савельев С.В. Гендерные особенности возрастной инволюции ядер соседних тел гипоталамуса человека. *Фундаментальные исследования* 2013; 5(1): 120–123.
24. Yücel M., Stuart G.W., Maruff P. et al. Hemispheric and gender-related differences in the gross morphology of the anterior cingulate/paracingulate cortex in normal volunteers: an MRI morphometric study. *Cereb. Cortex.* 2001; 11: 17–25. PMID: 11113032.
25. Caviness V.S., Kennedy D.N., Richeime C. et al. The human brain age 7–11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 726–736. PMID: 8921207.
26. Боголепова И.Н., Антиухов А.Д. Особенности структурной организации базолатерального ядра миндалевидного тела мозга у мужчин и женщин. *Морфология* 2015; N2: 17–20. PMID: 26234034.
27. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Морфометрические исследования цитоархитектоники префронтальной коры мозга женщин. *Фундаментальные исследования.* 2015; 2–25: 5583–5587.
28. Eluvathingal T.J., Hasan K.M., Kramer L. et al. Quantitative diffusion tensor tractography of association and projection fibers in normally developing children and adolescents. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(12): 2760–2768. DOI:10.1093/cercor/bhm003 PMID: 17307759.
29. Kim H.J., Kim N., Kim S. et al. Sex differences in amygdala subregions: evidence from subregional shape analysis. *Neuroimage.* 2012; 60(4): 2054–61. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.025 PMID: 22374477.
30. Brun C.C., Lepore N., Luders E. et al. Sex differences in brain structure in auditory and cingulate regions. *Neuroreport.* 2009; 20(10): 930–5. PMID: 19562831.
31. Amunts K., Armstrong E., Malikovic A. et al. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci.* 2007; 27(6): 1356–64. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007 PMID: 17287510.
32. Малофеева Л.И., Боголепова И.Н. Гендерные особенности цитоархитектоники речедвигательных полей 44 и 45 мозга. *Морфология.* 2011; 6: 19–24 PMID: 22506346.
33. Gur R.C., Gunning-Dixon F., Bilker W.B. Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cereb. Cortex.* 2002; 12(9): 998–1003. PMID: 12183399.
34. Mann S.L., Hazlett E.A., Byne W. et al. Anterior and posterior cingulate cortex volume in healthy adults: effects of aging and gender differences. *Brain Res.* 2011; 1401: 18–29. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.05.050 PMID: 21669408.
35. Gundel H., Lopez-Sala A., Ceballos-Baumann A.O. et al. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosomatic Medicine.* 2004; 66: 132–140. PMID: 14747647.
36. Pujol J., López A., Deus J. et al. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage.* 2002; 15(4): 847–55. DOI: 10.1006/nimg.2001.1004 PMID: 11906225.
37. den Braber A., van 't Ent D., Stoffers D. et al. Sex differences in gray and white matter structure in age-matched unrelated males and females and opposite-sex siblings. *Int. J. Psychol. Res.* 2013; 6: 7–21. DOI:10.1006/nimg.2001.1004. PMID: 11906225.
38. Ingallhalikar M., Smith A., Parker D. et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(2): 823–8. DOI: 10.1073/pnas.1316909110 PMID: 24297904.
39. Inano S., Takao H., Hayashi N. et al. Effects of age and gender on white matter integrity. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32(11): 2103–9. DOI: 10.3174/ajnr.A2785 PMID: 21998104.
40. Kanaan R.A., Allin M., Picchioni M. et al. Gender Differences in White Matter Microstructure. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e38272. DOI: 10.1371/journal.pone.0038272 PMID: 22701619.
- children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362: 1699–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14842-8 PMID: 14643117.
16. Huttenlocher P.R. Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979; 163: 195–205. PMID: 427544.
17. Giedd J.N., Snell J.W., Lange N. et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb. Cortex.* 1996; 6: 551–560. PMID: 8670681.
18. Abitz M., Nielsen R.D., Jones E.G. et al. Excess of neurons in the human newborn mediodorsal thalamus compared with that of the adult. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(11): 2573–8. DOI: 10.1093/cercor/bhl163 PMID: 17218480.
19. Lebel C., Walker L., Leemans A. et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage.* 2008; 40: 1044–1055. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053 PMID: 18295509.
20. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58: 461–465. doi:10.1001/archpsyc.58.5.461 PMID: 11343525.
21. Wang Y., Adamson C., Yuan W. et al. Sex differences in white matter development during adolescence: a DTI study. *Brain Res.* 2012; 1478: 1–15. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.038 PMID: 22954903.
22. de Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R. et al. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb. Cortex.* 2001; 11(6): 552–7. DOI: 10.1093/cercor/11.6.552 PMID: 11375916.
23. Pavlov A.V. [Gender differences in aging involution of mammillary bodies of human hypothalamus]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013; 5(1): 120–123. (In Russ.).
24. Yücel M., Stuart G.W., Maruff P. et al. Hemispheric and gender-related differences in the gross morphology of the anterior cingulate/paracingulate cortex in normal volunteers: an MRI morphometric study. *Cereb. Cortex.* 2001; 11: 17–25. PMID: 11113032.
25. Caviness V.S., Kennedy D.N., Richeime C. et al. The human brain age 7–11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb. Cortex.* 1996; 6: 726–736. PMID: 8921207.
26. Bogolepova I.N., Antiukhov A.D. [Peculiarities of structural organization of amygdala basolateral nucleus in the brain of men and women]. *Morfologiya.* 2015; N2: 17–20. (In Russ.). PMID: 26234034.
27. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Agapov P.A., Malofeeva I.G. [Morphometric studies of citoarchitecture of prefrontal cortex of female brain]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015; 2–25: 5583–5587. (In Russ.).
28. Eluvathingal T.J., Hasan K.M., Kramer L. et al. Quantitative diffusion tensor tractography of association and projection fibers in normally developing children and adolescents. *Cereb. Cortex.* 2007; 17(12): 2760–2768. DOI:10.1093/cercor/bhm003 PMID: 17307759.
29. Kim H.J., Kim N., Kim S. et al. Sex differences in amygdala subregions: evidence from subregional shape analysis. *Neuroimage.* 2012; 60(4): 2054–61. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.025 PMID: 22374477.
30. Brun C.C., Lepore N., Luders E. et al. Sex differences in brain structure in auditory and cingulate regions. *Neuroreport.* 2009; 20(10): 930–5. PMID: 19562831.
31. Amunts K., Armstrong E., Malikovic A. et al. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci.* 2007; 27(6): 1356–64. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007 PMID: 17287510.
32. Malofeeva L.I., Bogolepova I.N. [Gender-related peculiarities of citoarchitecture of speech-motor fields 44 and 45]. *Morfologiya.* 2011; 140(6): 19–24. (In Russ.).
33. Gur R.C., Gunning-Dixon F., Bilker W.B., Gur R.E. Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cereb. Cortex.* 2002; 12(9): 998–1003. PMID: 12183399.
34. Mann S.L., Hazlett E.A., Byne W. et al. Anterior and posterior cingulate cortex volume in healthy adults: effects of aging and gender differences. *Brain Res.* 2011; 1401: 18–29. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.05.050 PMID: 21669408.
35. Gundel H., Lopez-Sala A., Ceballos-Baumann A.O. et al. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosomatic Medicine.* 2004; 66: 132–140. PMID: 14747647.
36. Pujol J., López A., Deus J. et al. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage.* 2002; 15(4): 847–55. DOI: 10.1006/nimg.2001.1004 PMID: 11906225.
37. den Braber A., van 't Ent D., Stoffers D. et al. Sex differences in gray and white matter structure in age-matched unrelated males and females and opposite-sex siblings. *Int. J. Psychol. Res.* 2013; 6: 7–21. DOI:10.1006/nimg.2001.1004. PMID: 11906225.
38. Ingallhalikar M., Smith A., Parker D. et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(2): 823–8. DOI: 10.1073/pnas.1316909110 PMID: 24297904.
39. Inano S., Takao H., Hayashi N. et al. Effects of age and gender on white matter integrity. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32(11): 2103–9. DOI: 10.3174/ajnr.A2785 PMID: 21998104.
40. Kanaan R.A., Allin M., Picchioni M. et al. Gender Differences in White Matter Microstructure. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e38272. DOI: 10.1371/journal.pone.0038272 PMID: 22701619.

Информация об авторах: Полунина Анна Геннадьевна – к.м.н., ст.н.с., МНПЦ наркологии. 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1. E-mail: polunina.ag@gmail.com;
Брюн Е.А. – д.м.н., проф., директор МНПЦ наркологии, Москва, Россия.

Information about the authors: Anna G. Polunina, PhD, Senior Researcher Moscow Research and Practical Center for Drug Addiction. 109390, Russia, Moscow, ul. Lyublinskaya, 37/1. E-mail: polunina.ag@gmail.com;
Evgeniy A. Bryun, Prof., D.Sci (Med.), Director, Moscow Research and Practical Center for Drug Addiction, Moscow, Russia.

Премия имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга 2017 г.



В конце июля состоялось заседание Комитета по присуждению Премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга. Объявлены имена лауреатов премии за 2017 год. Премия вручается авторам за значительный вклад в развитие учения о сосудистой патологии мозга, а также в разработку образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, методов диагностики, лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга.

Лауреатами I степени за работу «Совершенствование системы оказания помощи больным с нарушением мозгового кровообращения» стали сотрудники ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России д.м.н., профессор Стаховская Людмила Витальевна и д.м.н., профессор Иванова Галина Евгеньевна.

Работа посвящена совершенствованию процесса оказания медицинской помощи пациентам с инсультом на базе сети медицинских центров с применением современных технологий.

Лауреатами II степени за работу «Коррекция нарушений равновесия, ходьбы и когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт» объявлены сотрудники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ д.м.н., профессор Прокопенко Семен Владимирович, д.м.н. Можейко Елена Юрьевна, к.м.н. Аброськина Мария Васильевна и к.м.н. Ондар Вера Семеновна.

Работа посвящена созданию ряда эффективных методов диагностики и реабилитации пациентов при поражении центральной нервной системы в условиях острой и хронической сосудистой патологии.

Лауреатами III степени за работу «Оптимизация лечебно-реабилитационной помощи больным в остром периоде ишемического инсульта» утверждены сотрудники ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» д.м.н., профессор Котов Сергей Викторович и д.м.н., профессор Исакова Елена Валентиновна.

Работа посвящена научной разработке комплекса реабилитации больных в остром периоде ишемического инсульта.

Лауреаты 2017 г. дополнили список награжденных в 2011, 2013 и в 2015 гг. Премий были удостоены ведущие специалисты в области неврологии и нейронауки из разных городов РФ:

2011 г. – профессор, д.м.н. Хасанова Д.Р. (Казанский государственный медицинский университет); профессор, д.м.н. Вознюк И.А. (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова); профессор, д.м.н. Пизова Н.В. (Ярославская государственная медицинская академия); к.м.н. Домашенко М.А. (Научный центр неврологии); к.м.н. Сергеев Д.В. (Научный центр неврологии); к.м.н. Суслин А.С. (Научный центр неврологии).

2013 г. – профессор, д.м.н. Машин В.В. (Ульяновский государственный университет); профессор, д.м.н. Белова Л.А. (Ульяновский государственный университет); профессор, д.м.н. Ошепкова Е.В. (Российский кардиологический научно-производственный комплекс); профессор, д.м.н. Бельская Г.Н. (Южно-Уральский государственный медицинский университет); к.м.н. Степанова С.Б. (Южно-Уральский государственный медицинский университет); профессор, д.м.н. Новикова Л.Б. (Институт последиplomного образования Башкирского государственного медицинского университета); д.м.н. Щепанкевич Л.А. (Ново-

сибирский государственный медицинский университет); профессор, д.м.н. Варакин Ю.Я. (Научный центр неврологии); к.м.н. Коновалов Р.Н. (Научный центр неврологии); к.м.н. Кремнева Е.И. (Научный центр неврологии); к.м.н. Попова Т.А. (Научный центр неврологии).

2015 г. – академик РАН Крылов В.В. (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского); профессор, д.м.н. Дашьян В.Г. (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского); профессор РАН, д.м.н. Петриков С.С. (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского); профессор, д.м.н. Кадыков А.С. (Научный центр неврологии); д.м.н. Шахпаронова Н.В. (Научный центр неврологии); профессор, д.м.н. Черникова Л.А. (Научный центр неврологии); профессор, д.м.н. Белкин А.А. (Региональный сосудистый центр Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского университета); к.м.н. Алашеев А.М. (Региональный

сосудистый центр Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского университета); к.м.н. Гаджиева Н.Ш. (Региональный сосудистый центр Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского университета); Праздничкова Е.В. (Региональный сосудистый центр Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского университета); к.м.н. Чадова Е.А. (Региональный сосудистый центр Свердловской областной клинической больницы №1 и Уральского государственного медицинского университета).

Вручение Премии имени профессора П.Я. Гапонюка в области сосудистой патологии мозга состоялось на торжественном заседании IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений в сентябре 2017 г. (<http://www.neurology.ru>).

История описания болезни Гентингтона в России

Ю.А. Селиверстов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В статье представлен подробный материал об истории описания болезни Гентингтона (БГ) в России. Указаны первые, неизвестные широкой аудитории, работы отечественных авторов по этой тематике. Обсуждено использование многообразной терминологии при описании БГ в конце XIX–начале XX вв. Рассмотрен вопрос практической важности употребления единообразной русскоязычной терминологии в современных публикациях по БГ.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, хорea, Россия, история описания, термины.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.11

History of description of Huntington disease in Russia

Yury A. Seliverstov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This paper reviews detailed historical aspects of description of Huntington's disease (HD) in Russia. First not well-known publications reporting HD in Russia are presented. Diverse terminology which was used in the late 19th and early 20th centuries' Russian medical literature on HD is discussed. The author touches upon a problem of using unified Russian terms in the modern scientific publications on HD.

Keywords: Huntington disease, chorea, Russia, history of description, terms.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.11

Классическим описанием болезни Гентингтона (БГ) считается эссе «*On Chorea*» (англ. «О хорее»), опубликованное молодым американским врачом Джорджем Гентингтоном (George Huntington, 1850–1916 гг.; рис. 1) 13-го апреля 1872 г. в филаделфийском еженедельном журнале «*Medical and Surgical Reporter*» (англ. «Медицинский и хирургический вестник») [1]. Несмотря на ряд более ранних



Рис. 1. Дж. Гентингтон в 1868 г. в возрасте 18 лет (фотография из [2])

Fig. 1. The portrait of George Huntington in 1868 when he was 18 years old (from [2])

описаний заболевания, именно описание Гентингтона было признано наиболее значимым вследствие своей емкости и ясности. Более того, оно впервые продемонстрировало возможность дебюта наследственного заболевания у взрослых.

Когда же российское медицинское сообщество стало обсуждать вопросы хорей, включая ее наследственные варианты, на печатных страницах? В электронном каталоге Российской государственной библиотеки при поиске по слову «хорea» самым первым изданием, где оно встречается в медицинском контексте, является опубликованная в 1826 г. книга П.Н. Енгальчева «О продолжении человеческой жизни...». Князь Парфений Николаевич Енгальчев (1769–1829 гг.) на момент написания этой книги был отставным майором. Начиная с 1799 г., он издал несколько книг, посвященных проблемам здоровья и воспитания. В четвертом издании книги «О продолжении человеческой жизни...», представляющей собой компиляцию информации «из лучших отечественных и иностранных писателей», среди различных заболеваний нервной системы, «в которых может быть полезно влияние телесного упражнения», автор упоминает «хорea, или пляску св. Витта»; он также называет это заболевание «танцевальным припадком»: «В древние времена известна была болезнь, которую немцы называют *St. Veits-Tanz*; одержимые ею получали сильные конвульсии и от того как бы беспрестанно плясали» [3]. Вместе с тем не приводится каких-либо предположений относительно природы этого расстройства.

Далее спустя почти 40 лет в диагностическом руководстве И.Ф. Казанова, которое тоже основано на информации, почерпнутой из трудов зарубежных авторов, встречаем

упоминание о хорее в главе «О признаках, доставляемых наружным видом больного»: «В хорее, или пляске св. Витта, больной на ногах, но делает непрерывные гримасы или движения по всем направлениям рукой или пальцами. Необыкновенная самоуверенность, соединенная с непрерывными энергетическими движениями, означает острое сумасшествие (манию)» [4]. Довольно кратко и наглядно описана феноменология двигательного расстройства, однако вновь не указано предположений относительно возможных причин развития хорей.

Следующее упоминание о хорее находим в «Протоколах Физико-медицинского общества...», изданных в 1863 г.: «Действительный Чл[ен] В.Н. Белов рассказал следующий замечательный случай ... недавно больного 18 лет, хорошего телосложения, имевшего нервную в высокой степени развитую болезнь, известную под именем большой Виттовой пляски (*chorea magna*). Болезнь эта, по словам референта, сперва обнаружилась сильным стеснением и сжатием горла, потом приняла форму падучей (*epilepsia*) и разрешилась, по-видимому, истерическими припадками, т.е. смехом, плачем и совершенным успокоением, причем больной слегка и на короткое время заснул» [5]. В этом отрывке обращает на себя внимание зарождающаяся терминологическая путаница в отечественной литературе, которая, к слову, существовала длительное время и в литературе зарубежной. С исторической точки зрения, необходимо отметить, что с конца XVII в. пляска святого Витта терминологически разделилась на органическую по происхождению хорей Сиденгама (она же английская хорей, малая хорей) и, по сути, функциональную немецкую хорей (она же большая хорей). Впоследствии термин «пляска святого Витта» употреблялся в зарубежной литературе как синоним хорей Сиденгама. В приведенной выше выдержке из «Протоколов Физико-медицинского общества...» расстройство именуется «большой Виттовой пляской (*chorea magna*)», смешивая в себе тем самым несколько разных терминов и рассматривая понятие «Виттовой пляски» тождественным хорее.

Интересно краткое упоминание хорей в контексте функционального расстройства и при описании икоты в характеристике жизни и быта Енисейского округа от 1865 г.: «Не та ли это натура, которая в наших ежедневных медицинских наблюдениях располагается и особенно меж женщин к истерикам, падучей болезни, пляске св. Витта и т.п. нервным страданиям, к которым подходит и кликушество¹ (*hysteria cum demopotania*) и икотство (гортанная хорей)?» [6]. Автор книги – Михаил Фомич Кривошапкин – окончил в 1829 г. медицинский факультет Казанского университета. Работая впоследствии врачом (в т.ч. хирургом) в отдаленных уголках Восточной Сибири, он имел уникальную возможность наблюдать жизнь коренных жителей этой местности, делая определенные обобщения и выводы. Видно, что пляску святого Витта и падучую (эпилепсию) наряду с икотой автор относит к разряду функциональных нарушений.

Примеры схожего толкования хорей встречаются и в ряде других источников того времени – до 1888 г. в российской литературе упоминание о хорее делалось лишь при описании пляски святого Витта, имея в виду, как видно из современного анализа, функциональные нарушения и, в ряде

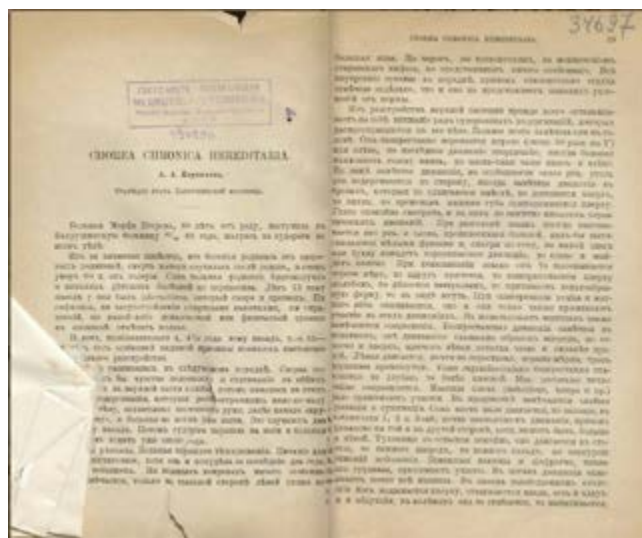


Рис. 2. Первые страницы публикации А.А. Корнилова
Fig. 2. The first pages of A.A. Kornilov's publication

случаев, ревматическую хорей. В 1888 г. встречается, по нашим данным, первое описание на русском языке заболевания, согласующегося с диагнозом БГ: оно упоминается под названием *chorea chronica hereditaria* (рис. 2). Это описание было представлено старшим врачом Бахрушинской больницы г. Москвы, учеником А.Я. Кожевникова Александром Александровичем Корниловым² (1859–1926 гг.) в «Вестнике психиатрии и невропатологии» [7].

Публикация начинается с представления клинического случая пациентки Марфы Егоровой, 60 лет, которая поступила в Бахрушинскую больницу с жалобами на «судороги во всем теле». В течение четырех лет у нее отмечалось прогрессирование «подергиваний», которые распространились мало-помалу по всему телу». Автор отметил, что за последние два года у пациентки наблюдалось похудание. Из семейного анамнеза описывается, что «смерть матери случилась после родов, а отец умер в 60 лет от холеры», «тетка больной по матери была «как безумная», но у ней не было подобных судорог. У больной был один брат, который пошел в солдаты и был, как говорили, «дурачок». Другой брат умер лет 5 тому назад от какой-то болезни – не нервной. <...> Старшая ее сестра с 50 лет заболела той же самой болезнью, как она, и умерла бездетной в 60 лет <...>. Две другие сестры умерли в молодых летах». Таким образом, судя по описанию, как минимум у двух членов семьи были двигательные нарушения и еще у двоих – психопатологические. По всей видимости, заболевание было унаследовано Марфой Егоровой от своей матери. Надо отметить, что в характеристике клинической картины помимо двигательных и психопатологических нарушений подробно описаны и когнитивные (в т.ч. и их прогрессирование в слабоумие). Очерчивая историю изучения болезни, Корнилов указывает, что «первый *Huntington* поставил ее как обособленную форму», в связи с чем авторы «называют ее *Huntington*'овской хореей». Тем не менее наш автор предпочел называть заболевание хронической наследственной хореей. Следует отметить, что в тексте публи-

¹ Кликушеством называли истерическое заболевание (преимущественно у женщин), выражающееся в судорожных припадках с резкими криками и взвизгиваниями.

² Имя А.А. Корнилова связано с одним из эпонимов отечественной неврологии: в 1910 г. вместе с неврологом М.Н. Жуковским Корнилов описал патологический сгибательный стопный рефлекс, когда при ударе молоточка по подошве под пальцами возникает сгибание II–V пальцев стопы (рефлекс Жуковского–Корнилова, который нередко называют просто рефлексом Жуковского).

кации отсутствует характерное для того времени смешение терминов, использовавшихся при описании двигательных расстройств. Так, Корнилов совершенно четко отделяет хроническую наследственную хорейю от тиков вообще и от синдрома Туретта в частности, а также от малой хорей (Сиденгама) и эпилепсии. Он также поднимает вопрос малой изученности феномена «старческой хорей» и пишет, что «не мог отыскать какой-либо статьи или монографии об этой хорее».

В энциклопедическом словаре Брокгауза и Ефрона от 1892 г. в статье «Виттова пляска» само это понятие указывается в качестве синонима терминов «хорей» и «малая хорей»: «*В современной же медицине Виттовой пляской, или хорей (chorea minor), называется определенная, довольно распространенная повсюду нервная болезнь...*». Поясняется, что эта болезнь больше характерна для детей и беременных, но в исключительных случаях может наблюдаться и в старческом возрасте. При этом у детей и беременных отмечается выздоровление, в то время как при «старческих формах» описывается возможный смертельный исход. Также в статье упоминается «*вид хорей, в котором вместе с хорейатическими судорогами наблюдается прогрессирующее ослабление умственных способностей и общее истощение, ведущее к смертельному исходу*», после чего указывается на наследственный характер этого заболевания [8].

Следующее после А.А. Корнилова упоминание эпонимического названия БГ в русскоязычной литературе, по-видимому, встречается в переводном «Учебнике частной патологии и терапии внутренних болезней» Адольфа Штрюмпеля от 1898 г.: «*Особую форму представляет так называемая chorea chronica hereditaria, или Huntington'ova хорей. При этом у многочисленных членов одной и той же семьи (в нескольких поколениях) замечаются хорейатические движения, имеющие полное сходство с движениями при обыкновенной хорее. Первые явления редко обнаруживаются до тридцатилетнего возраста, а большей частью лишь позднее. Болезнь продолжается до самой смерти и ведет в большинстве случаев к умственной тупости. Болезнь находится в связи с общим нейропатическим телосложением. В подобных семьях неоднократно наблюдалась также эпилепсия. Отдельные случаи хронической хорей в более пожилом возрасте встречаются, конечно, также и в изолированной форме, но вероятно, что эти случаи в этиологическом отношении не совпадают с обыкновенной chorea minor*» [9]. Здесь мы также видим довольно четкое оперирование терминами, связанными с хореей. Тем удивительнее встретить в более поздней публикации В.М. Бехтерева от 1900 г. рассуждение, которое вновь в некотором роде привносит терминологическую путаницу. В главе «О хорейческой падучей» книги «Невропатологические и психиатрические наблюдения» он пишет: «*Отношение между пляской и общими судорожными невротами, как истерия и падучая, до настоящего времени представляется еще весьма мало изученным. Правда, уже давно известно, что существует известная связь между истерией и обыкновенной пляской, которую в последнее время стали называть пляской Sydenham'a в отличие от хронической пляски Huntington'a.* <...> *Наконец, и у родителей лиц, страдающих истерией, можно иногда отметить существование пляски. Словом, имеющиеся в настоящее время сведения по этому вопросу говорят, безусловно, в пользу прямого и наследственного отношения многих случаев пляски Sydenham'a к истерии.* <...> *Напротив того, по отношению к другой форме пляски, известной под названием хронической пляски Huntington'a, наши сведения в указанном отношении еще весьма скудны. По-видимому, однако, здесь уже нельзя уста-*

новить строгого соотношения между пляской и истерией. <...> *Так, в одном из наблюдений мать больного, страдавшая пляской, была в то же время в течение многих лет падучей. В другом наблюдении пляска существовала в материнской линии, а падучая — в отцовской. Что касается самих больных, то иногда у них были наблюдаемы приступы падучей. Однако случаи подобного рода отличаются редкостью.* <...> *У больного Hoffman'a также существовало совпадение падучей с хронической пляской»* [10]. Из представленного фрагмента видно смешение терминов хорей Сиденгама, истерии и падучей меж собой. Безусловно, это происходило в силу объективных причин ввиду размытости представлений как о феноменологии гиперкинезов, так и об их этиологии. Однако в свете описанных ранее работ Корнилова и Штрюмпеля это вызывает определенное недоумение. Кроме того, Бехтерев выделял так называемую «хорейческую падучую», или «плясковую падучую» («epilepsia choreica»), приводя в качестве примера оной следующее описание: «*...Будучи в училище, больной в наказание был поставлен на колени, и в это время у него обнаружили подергивания в руках, которые потом распространились на все туловище. Было это в 1888 году. Год спустя (в 1889 г.), после непродолжительного сна на солнце у больного наблюдался эпилептический приступ. По словам матери больного, у него бывали эпилептические приступы по ночам еще с детства, но они бывали так редко, что на них не обращали внимания; да и сам больной о них ничего не знает. После приступа в 1889 г. следующий был через год, затем приступы стали повторяться чаще* <...> *Перед приступом начинаются подергивания, которые быстро усиливаются, и приступ обыкновенно наступает во время сильных подергиваний. В виде ауры больной при сильных подергиваниях начинает чувствовать особое ощущение в пальцах левой руки и ноги, причем, по словам больного, ему иногда удается предупредить и даже остановить развитие приступа или прерыванием конечности, или растиранием ее. Если же эти средства не помогают, то ощущения, начавшиеся в пальцах, распространяются выше и доходят до головы, после чего начинается уже самый приступ судорого в той конечности, где впервые начались ощущения, а затем больной уже теряет сознание. После приступа хорейческие подергивания на некоторое время ослабевают.* <...> *Что касается подергиваний, то они с течением времени стали все более и более усиливаться и заняли постепенно все большую и большую часть тела; так, сначала они были в руках, затем появились в ногах, лице и, наконец, захватили все тело.* <...> *Что касается речи больного, то нужно отметить, что она по временам прерывается, и больной как бы заикается. Прерывание речи по времени совпадает с подергиваниями в других частях тела.* <...> *У больного существуют подергивания во всем теле, которые появляются беспрерывно, произвольно и порывисто; подергивания эти усиливаются при волевых движениях и при волнении больного и характеризуются неправильным и быстрым характером; при психическом возбуждении они до того усиливаются, что больной лишается возможности ходить, сидеть и стоять. Кроме этих подергиваний у больного наблюдаются эпилептические приступы, сопровождающиеся общими судорогами, длящиеся от 5 до 7 минут; в виде ауры наблюдается усиленное сердцебиение.* <...> *После применения гипнотических внушений больной спит спокойнее, и подергивания в течение многих часов довольно значительно ослабевают.* <...> *В силу тесного соотношения судорожных подергиваний с приступами падучей мы и называем болезненное состояние нашего больного хорейческой, или плясковой, падучей (epilepsia choreica). Наш больной, таким образом, представляет как бы особый вид падучей, причем соотношение пляски в виде судорожных подергиваний с падучими приступами в данном случае может быть вполне уподоблено тому отношению, которое представ-*

ляют постоянные судороги к приступу падучей при постоянной частичной падучей, описанной проф. Кожевниковым» [10]. В другом своем труде «Общая диагностика болезней нервной системы» в девятой главе первой части Бехтерев пишет: «Наконец, развитие интенционных судорог я наблюдал в тяжелых случаях описанной мною *epilepsia choreica*. Больные такого рода не могут иногда протянуть руки для схватывания того или другого предмета без того, чтобы в руке не развился ряд клонических сокращений, затрудняющих выполнения движений, хотя в покойном положении судороги или отсутствуют совершенно, или же представляются слабо выраженными» [11]. Таким образом, описанная Бехтеревым *epilepsia choreica* содержит в своем названии отсылку к хорею только лишь по причине внешнего, по мнению ученого, сходства.

Знакомясь далее с медицинскими источниками начала XX в. по хорею, в «Терапии берлинских университетских клиник» Вильгельма Кронера встречаем вновь упоминание БГ как «*chorea hereditaria (chron. progressiva)*» и «*Huntington'овская³ болезнь*» [12]. В «Курсе нервных болезней» А.Я. Кожевникова от 1904 г. БГ упоминается в разделе «*Chorea adultorum, chorea senilis, chorea hereditaria*». «Очень редко приходится наблюдать пляску св. Витта у людей взрослых и пожилых, с такими же проявлениями и с таким же благоприятным исходом в выздоровление, как и в детской форме хореи; гораздо чаще хорея, начавшись у пожилого человека, уже не проходит и остается в течение многих лет до конца жизни больного. Между этого рода случаями особый интерес представляют те, на которые обратил особенное внимание английский врач Huntington и которые получили название — *chorea hereditaria*. При этом болезнь в одной и той же форме передается из одного поколения в другое, начинаясь в зрелом или старческом возрасте. В большинстве случаев болезнь обнаруживалась без всяких видимых причин после 35–40 лет...» [13]. Тут, помимо указания на наследственную природу некоторых случаев хореи, снова видно, что для обозначения хореического гиперкинеза как такового используется термин «пляска святого Витта».

В «Курсе нервных болезней» Л.О. Даркшевича от 1904 г. в статье про «хореические судороги» указывается, что последние могут развиваться при анатомическом поражении ткани головного мозга в различных его отделах, и в случае БГ — это поражение коры с развитием «*chorea Huntingtoni*» [14]. Спустя 10 лет, во втором выпуске «Курса нервных болезней» Л.О. Даркшевич делает интересное пояснение относительно терминологии. «В XVIII столетии наряду с термином *chorea St. Viti* все чаще и чаще начинает употребляться новое наименование интересующей нас болезни — *chorea minor*. Этим наименованием желали указать на существование близкого отношения между Витовой пляской и тем страданием, которое диагностировалось тогда необыкновенно охотно и носило название *chorea magna*. Взгляд врачей, будто *chorea minor* и *chorea magna* представляют собой сходные заболевания нервной системы, отличающиеся одна от другой лишь по объему судорог, охватывающих тело больного, продолжал существовать вплоть до восьмидесятых годов XIX столетия; до этого же времени с неизменным постоянством невропатологи употребляли в своем обиходе оба термина, — *chorea St. Viti* и *chorea minor*, — как чистые синонимы. С 80-х годов истекшего столетия, благодаря расширению сведений касательно симптоматики истерии, совершается резкая перемена в воззрениях врачей на *chorea magna*. В данной фор-

ме стали признавать не самостоятельное заболевание нервной системы, а простое проявление истерии в виде общего и при том обширного автоматизма. Соответственно этому термин *chorea magna* постепенно выходит из употребления, и там, где прежде диагностировалась большая Витова пляска, стали распознавать большую истерию. Раз перестала существовать надобность в пользовании термином *chorea magna*, сделалось излишним и наименование *chorea minor*. И, действительно, Charcot еще в восьмидесятых годах прошлого столетия предлагал совершенно исключить название *chorea minor* и заменить его наименованием *chorea Sydenhami*. Предложение Charcot имеет значение и для настоящего времени. В самом деле, Витова пляска, описанная Sydenham'ом, являясь совершенно обособленной формой страдания нервной системы, никоим образом не должна смешиваться с другим сходным заболеванием — тем, которое описано Huntington'ом под именем хронической прогрессивной хореи. Чтобы показать отличие одной формы от другой по самому их названию, можно пользоваться наименованиями по имени авторов, употребляя выражения *chorea Sydenhami* и *chorea Huntingtoni*. Но можно применять термины и без авторских имен, называя Huntington'овскую форму «хронической прогрессивной хореи», ... а форму, описанную Sydenham'ом, — «острой хореи» (*chorea acuta*)» [15]. Таким образом, Даркшевич вносит определенную ясность в использование различных терминов. Кроме того, интересно, как термин «хорея» употребля-

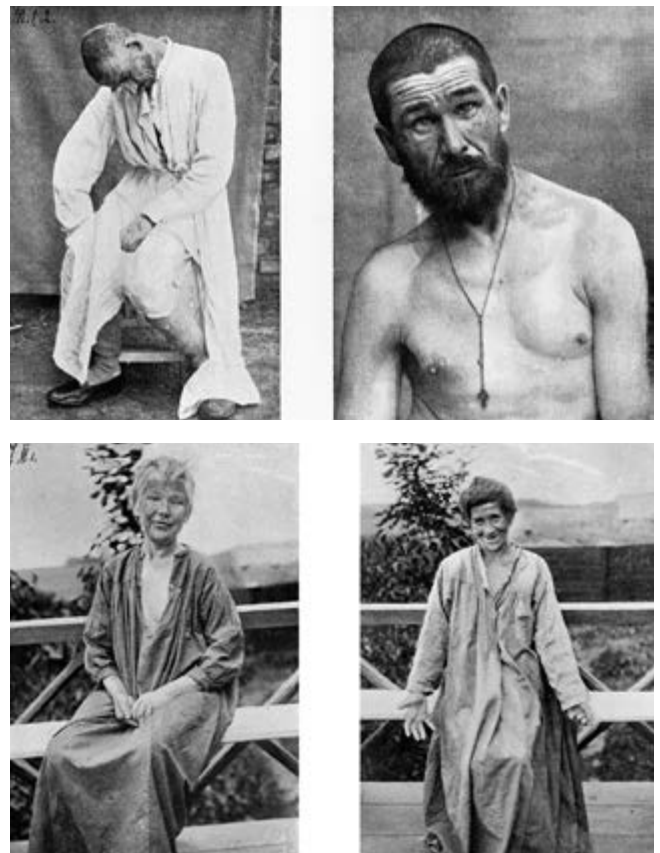


Рис. 3. Фотографии пациентов с «прогрессивной хореей» из статьи В.А. Муратова [19, 20]

Fig. 3. Photographs of patients with “progressive chorea” from the V.A. Muratov’s publication [19, 20]

³ Написание эпонима взято из источника; по всей видимости, неправильное написание фамилии Гентингтона на английском языке является обычной опечаткой.

ется не только в описании двигательных расстройств, но и применительно к другим симптомам. При описании хореи Сиденгама Л.О. Даркшевич использует термин «chorea cordis», обозначая им «резкую степень тахикардии».

«Наследственная хорея Huntington'a», или «chorea hereditaria Huntington'a» упоминается и в «Трудах Второго Съезда отечественных психиатров...» от 1905 г. [16], и в Руководстве к изучению душевных болезней В.П. Сербского от 1906 г. [17] все так же без перевода фамилии.

В переводном Учебнике психиатрии Отто Людвиг Бинсвангера от 1908 г. БГ тоже упоминается либо на латинском языке (chorea chronica, chorea hereditaria, Huntington-chorea, chorea degenerativa), либо называется хронической хореей [18]. Показательное описание в нем клинической картины БГ, которое можно считать актуальным и сейчас: «В типичных случаях болезнь протекает так, хорея появляется между 20–40 годами жизни, редко в более поздние годы. Одновременно с появлением хореатических двигательных расстройств, больные становятся безучастными, вялыми, индифферентными; память их ослабевает, умственный капитал беднеет. Больные становятся нелюдими, перестают заботиться о семье и своих близких, и мало-помалу делают неспособными исполнять свои обыденные занятия. При этом они бывают очень раздражительны и мрачно настроены, так что в начале болезни возможны попытки покончить жизнь самоубийством. Краепелин наблюдал одного больного, повесив троих своих детей, спокойно пошел затем гулять. Между прочими явлениями могут наблюдаться и приступы страха. При дальнейшем течении болезни больные становятся все более вялыми и апатичными. Болезнь продолжается 10–20 лет. В конце жизни наступает глубокое слабоумие».

После публикации А.А. Корнилова особого внимания заслуживает фундаментальная статья директора психиатрической лечебницы Саратовского губернского земства Владимира Александровича Муратова в «Журнале невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» от 1908 г. В ней автор, во-первых, приводит целую серию собственных наблюдений, дает им подробнейшее описание и анализ, а также дискутирует о возможных причинах и патогенезе заболевания. Поражает, насколько скрупулезная работа проделана автором. Большой интерес представляют фотографии пациентов с БГ, представленные В.А. Муратовым в своей статье (рис. 3), — они актуальны и по сей день, демонстрируя характерные вид и позы пациентов на развернутых стадиях БГ [19, 20].

В 1923 г. вышел «Учебник нервных болезней» под общей редакцией Г.И. Россолимо — по сути, первый советский учебник по невропатологии [21]. В этом учебнике БГ все так же обозначается как «chorea hereditaria seu chorea chronica progressive». Вступление к разделу, посвященному этому заболеванию, гласит: «В 1872 году американский невропатолог Huntington впервые дал описание хронической прогрессирующей хореи, вследствие чего и до настоящего времени это заболевание иногда носит название «хореи "Huntington'a"». Таким образом, эпоним в этом источнике продолжает употребляться в английском варианте. В разделе «Течение и исход» довольно подробно описан прогноз БГ. «Как показывает само название болезни, начало, развитие и течение ее очень медленное и прогрессирующее; заметных ремиссий обычно не наблюдается. Дело начинается с судорог, которые затем все усиливаются в объеме и захватывают все новые и новые мышечные группы, а затем присоединяются психические расстройства, также



Рис. 4. Фотографии пневмоэнцефалограмм пациентов с предполагаемой БГ из главы Н.Н. Аносова [27]. Отчетливо визуализируется расширение боковых желудочков мозга

Fig. 4. Pneumoencephalograms of patients with suspected Huntington disease from the chapter by N.N. Anosov [27]

нарастающие постепенно в своей интенсивности. Болезнь часто тянется десятки лет и оканчивается смертью или от общего истощения или от какого-либо добавочного заболевания».

Интересны рассуждения относительно этиологии БГ и упоминание в этом контексте менделевских законов наследования. «Чаще всего начало заболевания падает на средний возраст — между 30–40 годами, однако развитие болезни наблюдали и до 10-ти и после 55-ти лет. В прежнее время бесспорным этиологическим моментом болезни считалась наследственность, но дальнейшие наблюдения показали, что, хотя в громадном большинстве случаев действительно существует наследственное (часто прямое) предрасположение, однако есть больные, у которых самое тщательное исследование наследственности не дает нам ничего патологического. За последние годы учение о менделизме приобретает все больший и больший интерес, и на основании этой теории нам не трудно было бы объяснить эти случаи с, казалось бы, здоровой генеалогией, если мы будем считать, что chorea hereditaria есть признак рецессивный; однако сама теория менделизма не приобрела еще прав гражданства, а потому в настоящее время этиология хореи Huntington'a должна считаться еще совершенно невыясненной».

По нашим данным, первое упоминание эпонимического термина на русском языке встречается в «Терапевтическом справочнике для врачей и студентов» под редакцией И.С. Лобко от 1928 г. — «хорея Гентингтона» [22].

Спустя два года после смерти Г.И. Россолимо — в 1930 г. — выходит третье, исправленное и дополненное издание «Курс нервных болезней», в котором латинские термины и иностранные фамилии представлены уже в скобках, а на первом месте выступают их русскоязычные переводы. Так, фамилия «Huntington» пишется как «Гентингтон» [23]. Чуть более подробно, по сравнению с изданием 1923 г., описаны подходы к лечению: «Кausalной терапии не существует, и даже симптоматическое лечение часто не приносит больному никакого облегчения. Применяют средства тонизирующие (мышьяк, глицерофосфаты и др.) и успокаивающие (бромистые соли, кодеин и пр.), а для временного уменьшения хореатических движений вводят внутривенно 25 % sol. magnesi. sulfur. (1–3 куб. см) и подкожно scopolamin (0,0002 pro dosi). Главное внимание надо обратить на спокойный и правильный образ жизни больного, а в тяжелых случаях — на хороший уход за ним». Пожалуй, последняя рекомендация остается актуальной и по сей день в ведении пациентов с БГ.

В справочнике Отто Рота по клинической терминологии от 1930 г. БГ также указывается как «болезнь Гентингтона» с синонимами «chorea hereditaria chronica, или chronica

progressive» и «хорея Гентингтона» [24]. В первом издании Большой медицинской энциклопедии от 1936 г. в статье М.И. Аствацатурова о хорее БГ тоже именуется «хореей Гентингтона» [25]. Такой же вариант русскоязычного эпониима встречаем и в руководстве «Заболевания вегетативной системы» от 1948 г. — «болезнь Гентингтона» [26]. Последний факт особенно примечателен, т.к. употреблением слова «болезнь», по всей видимости, авторы уже тогда хотели обратить внимание на то, что хорея — лишь одно из многих проявлений недуга.

В 1960 г. выходит многотомное руководство по неврологии под редакцией С.Н. Давиденкова, в котором седьмой том посвящен хроническим прогрессирующим заболеваниям нервной системы. Отдельная глава в нем, составленная представителем ленинградской неврологической школы Н.Н. Аносовым, посвящена БГ [27]. В ней, по всей видимости, впервые в русскоязычной литературе изменено написание эпонимического термина, и заболевание стало именоваться «хореей Хантингтона» и «хентингтоновской хореей». Кроме этого, интересна представленная в этом издании фотография пневмоэнцефалограммы, проведенной пациентам с предполагаемой БГ (рис. 4).

Далее, в учебной и научной литературе встречались оба варианта написания фамилии Гентингтона. В учебнике по нервным болезням под редакцией Х.Г. Ходоса от 1974 г. БГ посвящен отдельный раздел главы о наследственных заболеваниях нервной системы, где болезнь называется наследственной хореей, или болезнью Гентингтона, или chorea chronica progressiva hereditaria [28]. В руководстве по клинической генетике от 1975 г. БГ также упоминается как «хорея Гентингтона» [29].

В учебнике по нервным болезням от 1988 г. под редакцией Ю.С. Мартынова содержится статья по «наследственной хорее», в которой указывается, что БГ передается по аутосомно-доминантному типу, имеет близкую к 100% пенетрантность, а первые ее симптомы появляются в зрелом возрасте (около 35–40 лет) [30]. Последнее не совсем точное утверждение (имеющее свои корни в зарубежных источниках конца XIX—начала XX вв.) длительное время кочевало из одной книги в другую вплоть до 2000-х гг., несмотря на то, что уже достаточно давно была показана взаимосвязь между тяжестью мутации и возрастом дебюта БГ. Также при описании особенностей клинической картины нередко указывается, что мышечный тонус у таких больных понижен — стереотипное представление о «гипотонически-гиперкинетическом синдроме» продолжает встречаться и по сей день. Тем не менее это не всегда

соответствует действительности — наличие хореического гиперкинеза нередко сопровождается повышением мышечного тонуса по пластическому типу, в связи с чем понятие «гипотонически-гиперкинетического синдрома» в настоящее время нельзя считать в полной мере корректным. В дифференциально-диагностическом ряде БГ в этом учебнике рассматривается среди прочего сенильная хорея — понятие, вполне имевшее право на существование до появления возможности проводить генетическое тестирование на БГ, однако утратившее свою состоятельность в настоящее время; при наличии у человека в пожилом возрасте хорее необходимо выяснять ее конкретную причину. Тем не менее этот термин в различных своих модификациях (например, «атеросклеротическая хорея»), к сожалению, продолжает употребляться.

Следует упомянуть еще одно, казалось бы, незначительное, но имеющее вполне практические последствия обстоятельство. В литературе, публикуемой в течение последних 30 лет, продолжают периодически встречаться терминологические варианты «хорея Хантингтона» и «болезнь Хантингтона». С лингвистической точки зрения, оба варианта допустимы, однако отсутствие единообразия терминов вносит определенные сложности в процесс поиска научной информации в современных базах данных, а также нередко вводит в заблуждение и неспециалистов, пытающихся найти информацию по этой проблеме. Представляется, что медицинскому сообществу целесообразно пользоваться единой терминологией. В отечественной литературе написание фамилии как «Гентингтон» встречается первым и последовательно используется до 1960-х гг. Следует также отметить, что в настоящее время международным научным сообществом в названии этого заболевания принято использовать именно слово «болезнь», а не «хорея»; тем самым подчеркивается, что хорея является далеко не единственным проявлением заболевания, а в ряде случаев может вообще отсутствовать в клинической картине БГ. Такой подход нашел свое отражение в том числе и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где под кодом G10 значится именно «болезнь Гентингтона» — *Huntington disease*. Таким образом, по нашему мнению, с учетом исторической традиции и других представленных обстоятельств, именно «болезнь Гентингтона» целесообразно считать предпочтительным к использованию термином. Единообразие терминологии позволит существенно облегчить как рутинный научный поиск, так и восприятие информации людьми, не связанными с медициной.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.*

Список литературы

1. Huntington G. On Chorea. Medical and Surgical Reporter 1872; 26 (15): 317–321.
2. Wexler A., Wild E.J., Tabrizi S.J. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain. 2016; 139 (8): 2326–2333. DOI:10.1093/brain/aww165.
3. Енгальчев П.Н. О продолжении человеческой жизни, или домашний лечебник, заключающий в себе: средства, как достигнуть здоровой, веселой и глубокой старости, предохраняя здоровье надежнейшими средствами и пользоваться болезнями всякого рода, с показанием причин и лекарств, почти повсюду пред глазами нашими находящихся, составленный из лучших отечественных и иностранных писателей князем Парфением Енгальчевым. Ч. 5. СПб: В типографии Александра Смирдина, 1826. 422 с.
4. Казанов И.Ф. Практическая диагностика, или клиническое руководство к изучению характеристических признаков, служащих к верному

References

1. Huntington G. On Chorea. Medical and Surgical Reporter 1872; 26 (15): 317–321.
2. Wexler A., Wild E.J., Tabrizi S.J. George Huntington: a legacy of inquiry, empathy and hope. Brain. 2016; 139 (8): 2326–2333. DOI:10.1093/brain/aww165.
3. Engalychev P.N. [On continuation of human life or the book of home cures containing articles on how to live to healthy, merry, and deep senility, to protect health using proper methods and treat diseases of any kind, with showing causes and remedies surrounding us almost everywhere, compiled from the best domestic and foreign writers by Prince Parfeniy Engalychev. Part 5]. St.Petersburg. V tipografii Aleksandra Smirdina, 1826. 422 p. (in Russ.)
4. Kazanov I.F. [Practical diagnostics, or clinical guideline for examining typical signs to correctly recognize diseases, with detailed description of auscultation and percussion, compiled by Ivan and Grigoriy Kazanov using essays by Andral, Buló, Bushu and other modern authors]. Moscow. Tipografiya Lazarevskogo in-

распознаванию болезней, с подробным изложением аускультации и перкуссии, составленное по сочинениям: Андраля, Бульо, Бушу и других новейших авторов Иваном и Григорием Казановыми. М.: тип. Лазарев. ин-та вост. яз., 1860.

5. Протоколы Физико-медицинского общества, учреждённого при Императорском Московском университете за 1862 год. М.: Тип. А. И. Мамонтова и Ко, 1863.
6. Кривошапкин М.Ф. Енисейский округ и его жизнь. СПб: Импр. Рус. геогр. О-во, 1865. 188 с.
7. Корнилов А.А. Chorea chronica hereditaria. Вестник психиатрии и невропатологии. 1888; 6: 38–56.
8. Брокгауз Ф.А. Энциклопедический словарь под ред. проф. И. Е. Андреевского. СПб: Ф.А. Брокгауз, И. А. Ефрон, 1892; 6а: 489–944.
9. Штрюмпель А. Учебник частной патологии и терапии внутренних болезней для студентов и врачей. СПб, 1898.
10. Бехтерев В.М. Невропатологические и психиатрические наблюдения. СПб: К.Л. Риккер, 1900. 299 с.
11. Бехтерев В.М. Общая диагностика болезней нервной системы. Часть 1. СПб: К.Л. Риккер, 1911. 263с.
12. Кронер В. Терапия берлинских университетских клиник. СПб, 1903.
13. Кожевников А.Я. Курс нервных болезней. М., 1904.
14. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. Общая часть. Казань: Бр. Башмаковы, 1904. 495 с.
15. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. Общие заболевания нервной системы без видимых анатомических изменений, но с определённым патогенезом. Казань: Бр. Башмаковы, 1914. 454 с.
16. Труды Второго Съезда отечественных психиатров, происходившего в г. Киеве с 4 по 11 сентября 1905 года. Киев, 1907. 701 с.
17. Сербский В.П. Руководство к изучению душевных болезней. М.: Студенч. мед. изд. Комис., 1906. 576 с.
18. Бинсвангер О.Л. Учебник психиатрии. СПб: тип. В. Безобразов и К°, 1908.
19. Муратов В.А. Хроническая хорея и хореатическое помешательство. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1908; 5: 741–757.
20. Муратов В.А. Хроническая хорея и хореатическое помешательство. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1908; 6: 982–1009.
21. Учебник нервных болезней (под общей ред. Г.И. Россолимо). М.—Петроград: Государственное издательство, 1923.
22. Терапевтический справочник для врачей и студентов в трёх томах. Том второй. Под ред. И.С. Лобко. Саратов: Сарполиграфпром, Государственное издательство РСФСР, 1928.
23. Курс нервных болезней (под ред. Г.И. Россолимо). М.—Л: Государственное издательство, 1930. 240 с.
24. Рот О. Клиническая терминология. М.—Л: Государственное издательство, 1930.
25. Большая медицинская энциклопедия (под ред. Н.А. Семашко). М.: ОГИЗ РСФСР, 1936; 34.
26. Маркелов Г.И. Заболевания вегетативной системы. Руководство для врачей и студентов. Киев: Госмедиздат УССР, 1948. 684 с.
27. Аносов Н.Н. Хорея Хантингтона (наследственная хорея, хроническая прогрессирующая хорея, хореическая деменция). В кн.: Многотомное руководство по неврологии. Т.7. М.: Медгиз, 1960: 281–95.
28. Ходос Х.Б.Г. Нервные болезни. М.: Медицина, 1974. 512 с.
29. Давиденкова Е.Ф., Либман И.С. Клиническая генетика. Л.: Медицина, 1975. 430 с.
30. Мартынов Ю.С. Нервные болезни. М.: Медицина, 1988. 496 с.

stituta vostochnykh yazykov, 1860. (in Russ.)

5. Protokoly Fiziko-meditsinskogo obshchestva, uchrezhdenogo pri Imperatorskom Moskovskom universitete za 1862 god [Protocols of the Physical and Medical Society under Imperial Moscow University for the year 1862]. Moscow. Tipografiya A.I. Mamontova i Ko, 1863. (in Russ.)
6. Krivoshapkin M.F. Eniseyskiy okrug i ego zhizn [Eniseyskiy district and its life]. St.Petersburg. Imp. Rus. geogr. O-vo, 1865. 188 p. (in Russ.)
7. Kornilov A.A. Chorea chronica hereditaria. Vestnik psikiatrii i nevropatologii. 1888; 6: 38–56. (in Russ.)
8. Brokgauz F.A. Entsiklopedicheskiy slovar pod red. Prof. I.E. Andreevskogo [Encyclopaedical dictionary. Prof. I.E. Andreevsky (Ed.)]. St.Petersburg. F.A. Brokgauz, I.A. Efron, 1892; 6a: 489–944. (in Russ.)
9. Strümpell A. Uchebnik chastnoy patologii i terapii vnutrennikh bolezney dlya studentov i vrachey [Textbook on special pathology and therapy in internal medicine for students and physicians]. St.Petersburg, 1898. (in Russ.)
10. Bekhterev V.M. Nevropatologicheskie i psikiatricheskie nablyudeniya [Neurologic and psychiatric observations]. St.Petersburg. K.L. Rikker, 1900. 299 p. (in Russ.)
11. Bekhterev V.M. Obschaya diagnostika bolezney nervnoy sistemy. Chast 1. [General diagnostics of the diseases of the nervous system. Part 1]. St.Petersburg. K.L. Rikker, 1911. 263 p. (in Russ.)
12. Kroner V. Terapiya berlinskikh universitetskikh klinik [Therapeutic practice in the Berlin university clinics]. St.Petersburg, 1903. (in Russ.)
13. Kozhevnikov A.Ya. Kurs nervnykh bolezney [The course on the diseases of the nervous system]. Moscow, 1904. (in Russ.)
14. Darkshevich L.O. Kurs nervnykh bolezney. Obschaya chast. [The course on the diseases of the nervous system. General part]. Kazan. Br. Bashmakovy, 1904. 495 p. (in Russ.)
15. Darkshevich L.O. [The course on the diseases of the nervous system. General diseases of the nervous system without visible anatomical changes, but with particular pathogenesis]. Kazan. Br. Bashmakovy, 1914. 454 p. (in Russ.)
16. Trudy Vtorogo Syezda otechestvennykh psikiatrov, proiskhodivshogo v g. Kiyeve s 4 po 11 sentyabrya 1905 goda [Proceedings of the Second Congress of the national psychiatrists in Kiev on September 4th-11th 1905]. Kiev, 1907. 701 p. (in Russ.)
17. Serbskiy V.P. Rukovodstvo k izucheniyu dushevnykh bolezney [Manual for studying mental disorders]. Moscow. Studenchn.med.izd.komis., 1906. 576 p. (in Russ.)
18. Binsvanger O.L. Uchebnik psikiatrii [Textbook on psychiatry]. St.Petersburg. Tip. V.Bezobrazov i Ko, 1908. (in Russ.)
19. Muratov V.A. Khronicheskaya khoreya i khoreaticheskoe pomeshatelstvo [Chronic chorea and choreatic insanity]. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1908; 5: 741–757. (in Russ.)
20. Muratov V.A. Khronicheskaya khoreya i khoreaticheskoe pomeshatelstvo [Chronic chorea and choreatic insanity]. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 1908; 6: 982–1009. (in Russ.)
21. Uchebnik nervnykh bolezney (pod obshchey red. G.I. Rossolimo). [Textbook on the diseases of the nervous system. G.I. Rossolimo (Ed.)]. Moscow—Petrograd. Gosudarstvennoye izdatelstvo, 1923. (in Russ.)
22. Terapevticheskiy spravochnik dlya vrachey i studentov v tryoh tomakh. Tom vtoroy. Pod red. I.S. Lobko [Therapeutic manual for physicians and students in three volumes. Part 2. By I.S. Lobko (Ed.)]. Saratov. Sarpoligrafprom, Gosudarstvennoye izdatelstvo RSFSR, 1928. (in Russ.)
23. Kurs nervnykh bolezney pod red. G.I. Rossolimo [The course on the diseases of the nervous system. Rossolimo G.I. (Ed.)]. Moscow—Leningrad. Gosudarstvennoye izdatelstvo, 1930. 240 p. (in Russ.)
24. Rot O. Klinicheskaya terminologiya. [The clinical terminology]. Moscow—Leningrad. Gosudarstvennoye izdatelstvo, 1930. (in Russ.)
25. Bolshaya meditsinskaya entsiklopediya (pod red. Semashko N.A.). [The big medical encyclopaedia (Semashko N.A. (Ed.))]. Moscow. OGIZ RSFSR, 1936; 34. (in Russ.)
26. Markelov G.I. Zabolevaniya vegetativnoy nervnoy sistemy: rukovodstvo dlya vrachey i studentov [Diseases of the autonomic nervous system: guideline for physicians and students]. Kiev. Gosmedizdat USSR, 1948.684 p. (in Russ.)
27. Anosov N.N. Khoreya Khantingtona (nasledstvennaya khoreya, khronicheskaya progressivnaya khoreya, khoreicheskaya dementsiya) [Huntington chorea (hereditary chorea, chronic progressive chorea, choreic dementia)]. In: [Multivolume guideline on neurology]. Moscow: Medgiz. 1960; 7: 281–295. (in Russ.)
28. Khodos Kh.B.G. Nervnye bolezni [Diseases of the nervous system]. Moscow. Meditsina, 1974. 512 p. (in Russ.)
29. Davidenkova E.F., Liberman I.S. Klinicheskaya genetika [Clinical genetics]. Leningrad. Meditsina, 1975. 430 p. (in Russ.)
30. Martynov Yu.S. Nervnye bolezni [Diseases of the nervous system]. Moscow. Meditsina, 1988. 496 p. (in Russ.)

Информация об авторах: Селивёрстов Юрий Александрович – к.м.н., науч. сотр. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: doctor.goody@gmail.com

Information about the authors: Yury A. Seliverstov, MD, PhD, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. Volokolamskoe shosse 80, Moscow, Russia 125367. E-mail: doctor.goody@gmail.com