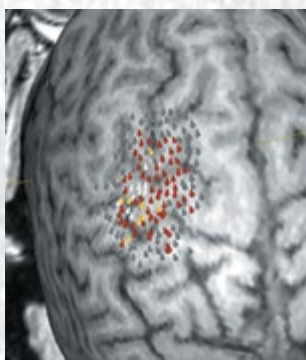


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 12 №2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Недостаточность кровотока при синдроме передней лестничной мышцы

Паркинсонизм в Ярославле и Ярославской области

Диагностика и лечение травматической невропатии тройничного нерва

Экспериментальная неврология

Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций у мышей с нейродегенерацией

Научный обзор

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича

Оценка лекарственных средств для лечения рассеянного склероза

Технологии

Транскраниальная магнитная стимуляция при БАС

Клинический разбор

Регидратация межпозвонкового диска после динамической транспедикулярной фиксации

История медицины и неврологии

Александр Викторович Триумфов (к 120-летию со дня рождения)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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 Теннесси (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., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

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

Зельман В.Л. — проф., *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)*

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

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижний Новгород, 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., *акад. РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «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., *ФГБНУ «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. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

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

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

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., *Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали Ибн Сино (Душанбе, Таджикистан)*

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

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

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

Супонева 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)*

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

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

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

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

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Том 12 № 2 2018

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 4100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки, рис. 1 А из статьи Бакулина И.С. и др. (с. 50)

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov 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.), Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia)

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

Promin I.N. – Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery (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, University of Southern California (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Manvelyan O.M. – Prof., D.Sci (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

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

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

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

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 Eksperimental'noy Nevrologii

Volume 12 No. 2 2018
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.soveroignpress.ru

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and 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 fee.

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. 1 A from the article Bakulin I.S. et al. (p. 50)

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы 5

*Максимова М.Ю., Скрылев С.И., Кошечев А.В., Шипакин В.Л., Синицын И.А., Четветкин А.О.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра помощи больным паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в Ярославле и Ярославской области 12

*Курапин Е.В., Быканова М.А., Трофимова Н.В.
ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;
ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ», Переславль, Россия*

Диагностика и лечение травматической невропатии тройничного нерва 22

*Танашян М.М., Максимова М.Ю., Федин П.А., Лагода О.В., Мусаева Э.М.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия*

Экспериментальная неврология

Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией 27

*Горина Я.В., Лопатина О.Л., Коллева Ю.К., Черных А.И., Салмина А.Б.
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;
КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия*

Научный обзор

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича 33

*Таптахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю.
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;
ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия*

Экспериментальная оценка биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных пептидных препаратов при рассеянном склерозе 39

*Рябцева М.С., Неугодова Н.П., Батуашвили Т.А., Симутенко Л.В.
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия*

Технологии

Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции 45

*Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Клинический разбор

Клинический случай регидратации межпозвонкового диска после динамической транспедикулярной фиксации с применением стержней из нитинола 55

*Полторако Е.Н., Гуца А.О., Древал М.Д., Кащеев А.А., Арестов С.О., Вершинин А.В.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

История медицины и неврологии

Александр Викторович Триумфов (к 120-летию со дня рождения) 62

*Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Бисага Г.Н., Аношина Е.А., Гусева Н.А.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Vertebrobasilar insufficiency with underlying scalenus syndrome 5
Maksimova M.Yu., Skrylev S.I., Koshcheev A.Yu., Shchipakin V.L., Sintitsyn I.A., Chechetkin A.O.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The results of the 10-year experience of a Regional Center of care for patients with parkinsonism 12
and extrapyramidal pathology in Yaroslavl and Yaroslavl region
Kurapin E.V., Bykanova M.A., Trofimova N.V.
Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Pereyasavl Central Regional Hospital, Pereyasavl, Russia

Diagnosis and management of traumatic neuropathy 22
Tanashyan M.M., Maximova M.Yu., Fedin P.A., Lagoda O.V., Musaeva E.M.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Experimental neurology

The role of neuroinflammation in cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent 27
neurodegeneration
Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Komleva Yu.K., Chernikh A.I., Salmina A.B.
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Reviews

Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy 33
Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu.
North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia; Republican hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russia

Experimental evaluation of bioequivalence of the original and generic peptide drugs in multiple sclerosis 39
Ryabitsева M.S., Neugodova N.P., Batuashvili T.A., Simutenko L.V.
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia

Technologies

Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic 45
stimulation
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical analysis

A clinical case of the intervertebral disc rehydration after dynamic transpedicular fixation using nitinol rods 55
Poltorako E.N., Gushcha A.O., Dreval M.D., Kascheev A.A., Arestov S.O., Vershinin A.V.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

History of medicine and neurology

Alexander Viktorovich Triumfov (to 120th anniversary) 62
Livinenko I.V., Mikhailenko A.A., Bisaga G.N., Anoshina E.A., Guseva N.A.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы

М.Ю. Максимова, С.И. Скрылев, А.В. Кошечев, В.Л. Щипакин, И.А. Сеницын, А.О. Четкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. В патогенезе нарушений мозгового кровообращения определенное место занимает сдавление экстракраниальных частей подключичной и позвоночной артерий мышцами шеи.

Цель исследования. Изучение патогенетических механизмов вертебрально-базилярной недостаточности при синдроме передней лестничной мышцы (ПЛМ) и оценка результатов хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 68 пациентов (52 мужчин и 16 женщин) в возрасте 35–55 лет с синдромом ПЛМ. В зависимости от клинических проявлений пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=38) – пациенты с компрессионно-ирритативной формой, 2-я (n=30) – с рефлекторно-ангиоспастической. Пациентам 1-й группы произведена операция скаленотомии и артериолиза, пациентам 2-й группы – операция скаленотомии и шейно-грудной симпатэктомии.

Результаты. Представлено подробное описание клинической картины заболевания. При ультразвуковом исследовании с отведением руки и проведении пробы Адсона выявлена компрессия подключичной артерии. Компрессия подключичной артерии ПЛМ верифицирована с помощью компьютерной томографической ангиографии. При скаленотомии установлено, что причинами вегетативно-сосудистых нарушений при синдроме ПЛМ являются сдавление плечевого сплетения и подключичной артерии в межлестничном пространстве, раздражение вегетативных нервных образований лестничными мышцами и окружающими фиброзно-измененными тканями. Во всех случаях после операции симптомы заболевания уменьшились.

Заключение. Гемодинамический характер нарушений при экстравазальной компрессии подключичной и позвоночной артерий ПЛМ подтверждается эффективностью скаленотомии. Клинически отмечено исчезновение синдрома позвоночной артерии, симптомов ишемии руки, компрессии плечевого сплетения.

Ключевые слова: синдром передней лестничной мышцы, скаленотомия, синдром позвоночной артерии.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Скрылев С.И., Кошечев А.Ю., Щипакин В.Л., Сеницын И.А., Четкин А.О. Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 5–11.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.1

Vertebrobasilar insufficiency with underlying scalenus syndrome

Marina Yu. Maksimova, Sergey I. Skrylev, Aleksandr Yu. Koshcheev, Vladimir L. Shchipakin, Ivan A. Sinityn, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Compression of extracranial parts of the subclavian and vertebral arteries by neck muscles takes a certain place in the pathogenesis of cerebral circulation disorders.

Objectives. To study pathogenic mechanisms of vertebrobasilar insufficiency in scalenus syndrome and to evaluate the results of surgical treatment.

Materials and methods. 68 patients with the scalenus syndrome (52 men and 16 women) aged 35 to 55 years were enrolled in the study. Patients were divided into two groups depending on the clinical manifestations: group I (38 patients) – patients with compression-irritative form and the group II (30 patients) – patients with reflex angiospastic form. Scaleneotomy and arteriolytic were performed in group I. Scaleneotomy and selective cervico-thoracic sympathectomy – in group II. **Results.** The detailed description of the clinical picture was presented. Ultrasonic scanning with hyperabduction of the hand and Adson manoeuvre revealed compression of the subclavian artery. Compression of the subclavian artery by the anterior scalene muscle was verified with the use of computed tomographic angiography. On scaleneotomy it was found that autonomic vascular abnormalities were caused by the compression of the brachial plexus and subclavian artery in the interscalenum spatium and irritation of the autonomic nerves by the scalene muscles and surrounding fibrous-altered tissues. In all cases symptoms immediately diminished after the surgery.

Conclusion. Hemodynamic disturbances in extravasal compression of the subclavian and vertebral arteries by the anterior scalene muscle were confirmed by the effectiveness of scaleneotomy. Disappearance of vertebral artery syndrome, hand ischemia symptoms and brachial plexus compression was observed clinically.

Keywords: scalenus syndrome, scaleneotomy, vertebral artery syndrome.

For citation: Maksimova M. Yu., Skrylev S. I., Koshcheev A. Yu., Shchipakin V. L., Sinicyn I. A., Chechetkin A. O. [Vertebrobasilar insufficiency with underlying scalenus syndrome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 5–11. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.1

Введение

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) составляют 30% всех случаев НМК и около 70% проходящих НМК [1].

Работы отечественных исследователей свидетельствуют о большой частоте НМК, связанных с различными формами патологии экстракраниальных частей позвоночных артерий, среди которых выделяют окклюзирующие изменения (атеросклероз, атеротромбоз, артерииты), экстравазальные компрессии (сдавление артерий остеофитами, суставными отростками, мышцами, опухолями, рубцами), деформации (патологическая извитость, перегибы), аномалии (гипоплазия, высокое вхождение в позвоночный канал, отхождение от задней и нижней поверхностей подключичной артерии) [1, 2].

В патогенезе НМК определенное место занимает сдавление экстракраниальных частей подключичной и позвоночной артерий мышцами шеи. Эта форма патологии артерий является редкой – она встречается в качестве причины НМК в позвоночных артериях в 2–3% случаев [1, 2]. В отрезке V1 позвоночная артерия может сдавливаться краем передней лестничной мышцы (ПЛМ) и длинной мышцей шеи. В первом случае это происходит при аномалиях отхождения, во втором – при аномалии вхождения позвоночной артерии в канал. В отрезке V3 фактором компрессии является сокращение нижней косой мышцы головы. Механическое воздействие этих мышц на указанные отрезки позвоночной артерии обычно обусловлено их спастическим сокращением и тоническим напряжением.

Компрессия проксимальных отделов подключичной или позвоночной артерий встречается у больных чаще, чем диагностируются клинические признаки синдрома ПЛМ. Длительное время эта патология может проявляться неопределенными жалобами пациентов, и лишь позднее у части из них появляются симптомы вертебрально-базиллярной недостаточности и НМК в ВБС.

Согласно определению группы экспертов ВОЗ, вертебрально-базиллярная недостаточность – это «обратимое нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой позвоночными и базиллярной артериями» [3].

В соответствии с МКБ-10 вертебрально-базиллярная недостаточность относится к рубрике G45.0 – синдром вертебрально-базиллярной артериальной системы.

Возникновение синдрома ПЛМ связывают с гиперплазией ПЛМ, возрастным опущением плечевого пояса, травмами шеи, костными аномалиями, а также с нейрорефлекторным влиянием на мышцы шеи при остеохондрозе. Гипертрофия ПЛМ может быть обусловлена напряжением мышц плечевого пояса у спортсменов и лиц физического труда при определенных видах трудовой деятельности. Напряже-

ние и гипертрофия ПЛМ, а в ряде случаев фиброзное перерождение ее, обуславливают уменьшение межлестничного и реберно-ключичного пространств. Это приводит к раздражению корешков плечевого сплетения C8–D1 и сдавлению подключичной артерии и вены [2, 4].

В настоящее время большинство авторов не выделяют и не дифференцируют синдром ПЛМ и синдром малой грудной мышцы, а используют термин «thoracic outlet compression syndrome» – компрессионный синдром выхода из грудной клетки [5, 6].

Компрессионный синдром выхода из грудной клетки – симптомокомплекс, возникающий при компрессии плечевого сплетения, подключичной артерии и подключичной вены мышцами и костными образованиями в анатомических промежутках по ходу сосудисто-нервного пучка от средостения и шеи до подмышечной области. В зависимости от того, компрессия какого из компонентов сосудисто-нервного пучка преобладает, выделяют нейрогенный, артериальный и венозный подтипы синдрома [6–8].

Наиболее распространенной формой синдрома является компрессионная невропатия (более 90% случаев заболевания) [5, 6]. Важными структурами межлестничного промежутка, который спереди ограничен ПЛМ, сзади – средней лестничной мышцей и снизу – I ребром, являются плечевое сплетение и подключичная артерия. Артерия находится между плечевым сплетением и ПЛМ. ПЛМ при ее напряжении прежде всего компремирует подключичную артерию. Компрессия подключичной вены чаще возникает в реберно-ключичном промежутке, образованном ключицей, первым ребром и реберно-ключичной связкой [2].

Тесные анатомические связи лестничных мышц, позвоночной и подключичных артерий, плечевого сплетения и звездчатого узла приводят к возможности развития сочетанного синдрома, включающего расстройство кровообращения в руке, компрессию плечевого сплетения и нарушение кровообращения в ВБС. Компрессия звездчатого узла и позвоночного нерва запускает механизм рефлекторно-ангиоспастической формы синдрома позвоночной артерии. В случае медиального расположения ПЛМ или латерального смещения позвоночной артерии возникает экстравазальная компрессия первого сегмента позвоночной артерии и вследствие этого – компрессионно-ирритативная форма синдрома позвоночной артерии [1, 9, 10].

Клиническая картина синдрома ПЛМ складывается из болевого синдрома, сосудистых и нейровегетативных нарушений. Постоянным симптомом является боль в руке, преимущественно в ульнарной области предплечья и кисти. Часто она сочетается с акропарестезиями в ульнарной, реже радиальной области кисти и предплечья. Двигательные нарушения характеризуются повышенной утомляемостью или снижением мышечной силы в дистальных отделах руки, особенно в IV–V пальцах. В мышцах ульнарной области предплечья и кисти, особенно возвышения мизинца,

отмечаются гипотония и гипотрофия. Выявляются вегетативно-сосудистые нарушения в виде синдрома Рейно, преимущественно в дистальных отделах руки.

Пulsация подключичной и лучевой артерий ослаблена или отсутствует. Аускультативно выявляется систолический шум в надключичной области. Характерно снижение артериального давления (АД) на ипсилатеральной конечности, иногда до нуля. Распознаванию синдрома ПЛМ помогает тест Ланге – исчезновение пульсации на лучевой артерии при отведении и подъеме руки вверх с одновременным поворотом головы в противоположную сторону. Положительные результаты могут быть получены при проведении следующих функциональных проб [4]:

- проба Адсона – исчезновение или ослабление пульсации на лучевой артерии при глубоком вдохе, поднимании подбородка и повороте головы в «больную» сторону;
- проба Алена – исчезновение или ослабление пульсации на лучевой артерии при отведении руки, согнутой в локтевом суставе, с одновременным поворотом головы в противоположную сторону;
- проба Ланге – снижение АД на 20–30 мм рт. ст. при проведении пробы Адсона и пробы с отведением руки.

При пальпации обнаруживаются гипертрофированная напряженная ПЛМ, а также болезненность над- и подключичных точек.

При ультразвуковой доплерографии отмечается коллатеральный кровоток в лучевой артерии на фоне проведения функциональных проб. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) артерий головного мозга позволяет визуализировать компрессию подключичной артерии при синдроме ПЛМ [9].

Традиционным методом хирургического лечения синдрома ПЛМ является скаленотомия. Операция выполняется в положении больного на спине с валиком под лопатками, поворотом головы в противоположную, «здоровую» сторону и опущенным книзу плечевым поясом. Разрез кожи производится над ключицей от яремной впадины; после пересечения подкожной мышцы резецируется ключичная ножка кивательной мышцы, затем пересекается наружная яремная вена. После разделения клетчатки обнаруживается ПЛМ. По ее передней поверхности проходит диафрагмальный нерв, который отводится. Мышца пересекается электроножом. Подключичная артерия циркулярно выделяется. Концы пересеченной мышцы тщательно коагулируются с целью гемостаза и предупреждения повторного сращения мышцы и рецидива заболевания. Далее проводится гемостаз и послойное ушивание раны [9].

Цель работы – изучить патогенетические механизмы вертебрально-базилярной недостаточности при синдроме ПЛМ и оценить результаты хирургического лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 пациентов (52 мужчин и 16 женщин) в возрасте 35–55 лет с синдромом ПЛМ. Давность заболевания составляла 1–10 лет.

Во всех случаях отмечались недостаточность кровотока в артериях ВБС и артериальная недостаточность в верхних конечностях. Синдром недостаточности кровотока в артериях ВБС включал развитие вестибулярных, зрительных и

глазодвигательных нарушений, нарушений статики и координации движений. Боль, зябкость и онемение пальцев кисти, сухость и изменение цвета кожи кисти и пальцев преимущественно являлись проявлением артериальной недостаточности.

Пациентов включали в исследование при отсутствии тяжелых сопутствующих соматических заболеваний.

Для оценки выраженности болевого синдрома применяли визуальную аналоговую 10-балльную шкалу боли (ВАШ). В шкале учитывается боль при различных функциональных состояниях:

- спонтанно возникающая боль при любом движении, чихании;
- боль при движении, когда пациент может контролировать и ограничивать свои действия;
- боль в состоянии покоя;
- ночная боль.

Всем пациентам были проведены основные функциональные пробы на компрессию подключичной артерии в межлестничном промежутке (пробы Ланге, Адсона, Алена).

Диагностика выраженности структурных изменений экстра- и интракраниальных артерий основывалась на данных дуплексного сканирования («Logiq 9 GE», США) и КТА артерий головного мозга («Brilliance 16P», «Philips»).

Ультразвуковыми диагностическими критериями патологии позвоночных артерий являются отсутствие кровотока при окклюзии позвоночных артерий; значительно выраженное снижение (до 2–9 см/с) линейной скорости кровотока при гемодинамически значимом стенозе позвоночных артерий (в норме показатель линейной скорости кровотока >18 см/с); умеренное снижение (до 11–14 см/с) линейной скорости кровотока при гемодинамически незначимом стенозе, деформации и экстравазальной компрессии позвоночных артерий. Ультразвуковым диагностическим критерием синдрома ПЛМ является коллатеральный кровоток по лучевой артерии при проведении функциональных проб.

В зависимости от клинических проявлений пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 38 пациентов (29 мужчин и 9 женщин) с компрессионно-ирритативной формой синдрома ПЛМ; односторонний синдром ПЛМ был диагностирован у 33 пациентов, двусторонний – у 5. Больным 1-й группы была произведена операция скаленотомии и артериолиза подключичной и позвоночной артерий.

Вторую группу составили 30 больных (22 мужчины и 8 женщин) с рефлекторно-ангиоспастической формой синдрома ПЛМ; односторонний синдром ПЛМ был диагностирован у 16 пациентов, двусторонний – у 14. Больным 2-й группы была произведена операция скаленотомии и шейно-грудной симпатэктомии.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». До проведения хирургического лечения от всех больных было получено информированное согласие.

Для статистической обработки данных использовали методы непараметрической описательной статистики (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

Пациенты с синдромом ПЛМ длительное время наблюдались у врачей различных специальностей (терапевтов, хирургов, травматологов-ортопедов, неврологов) и поступали в Научный центр неврологии с различными направленными диагнозами: остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника, синдром Рейно, плечелопаточный периартрит или синдром «плечо–кисть», миозит.

Определенное значение в развитии синдрома ПЛМ имел характер трудовой деятельности. Большинство пациентов были заняты тяжелым физическим трудом, связанным с напряжением мышц плечевого пояса (профессии шофера, столяра, токаря, маляра). У больных с умеренной физической нагрузкой определенное влияние оказали условия труда (положение головы и рук во время работы), занятия спортом (штанга, гимнастика). Анализ трудовой деятельности показал, что 50 пациентов (73,5%) были работниками физического труда и 18 (26,5%) – офисными сотрудниками.

Заболевание развивалось остро или постепенно. Острому началу обычно предшествовала тяжелая физическая нагрузка на плечевой пояс.

Основной жалобой больных являлась боль различного характера и интенсивности. Боль локализовалась по наружной поверхности верхней конечности, захватывая область плечевого сустава, надплечий, шеи, в некоторых случаях иррадиировала в подмышечную область, под лопатку, по передней поверхности грудной клетки с одноименной стороны. Чаще боль носила тупой, ноющий, распирающий, давящий, ломящий характер, но отмечалась также сверляющая, стреляющая, острая и жгучая боль, лишаящая пациента сна и покоя. В большинстве случаев боль была ремиттирующей. В некоторых случаях боль воспринималась как удар электрическим током, особенно при движении рук.

Боль появлялась вначале в пальцах или кисти, иррадиируя в проксимальные отделы конечностей, или в над- или подключичных областях, в области плечевого сустава, распространяясь в дистальные отделы рук. Области иррадиации боли являлись наружной поверхностью плеча или ульнарный край предплечья. Усиление боли происходило от самых разных причин, среди которых преобладали движения головой и различные движения руками и туловищем. Боль усиливалась обычно при повороте головы в большую сторону, а также при резких движениях рук.

У половины пациентов боль в руке провоцировалась давлением на ПЛМ в надключичной ямке. Такой же болевой эффект отмечался при давлении под ключицей вблизи прикрепления передней лестничной мышцы. Распространение боли по ульнарному краю руки свидетельствовало о сдавлении нижнего первичного ствола плечевого сплетения, а менее строго локализованная боль – на вовлечение в процесс плечевого сплетения и подключичной артерии.

В среднем интенсивность боли у пациентов с синдромом ПЛМ по ВАШ составила 6–9 баллов:

- спонтанная боль – 8 (6–9);
- боль при движениях – 6 (5–8);
- боль в покое – 5 (2–6);
- ночная боль – 5 (3–7).

Нарушения чувствительности проявлялись парестезиями, ощущением онемения в ульнарной или радиальной области кистей и предплечий, в некоторых случаях захватывали всю кисть. У больных преобладало чувство жжения в руке и надплечьях. Легкое прикосновение к поверхности кожи в указанных областях могло провоцировать тяжелый приступ с выраженными вегетативно-сосудистыми, а иногда и двигательными нарушениями в конечности. При неврологическом обследовании выявлялась гипалгезия по наружной поверхности плеча, предплечья или в ульнарной области. Снижение чувствительности было наиболее выражено в дистальных отделах конечностей, в некоторых случаях в виде «перчаток». У некоторых пациентов область гипалгезии носила пятнистый характер, локализуясь на руке, по передней и задней поверхностям грудной клетки. В некоторых случаях определялась гиперестезия с гиперпатическим оттенком по типу «куртки» и «полукуртки». У всех пациентов при пальпации выявлялась болезненность над- и подключичных точек на стороне синдрома.

I стадия сдавления волокон плечевого сплетения выявлена у 20 (29,4%) пациентов с жалобами на преходящие, преимущественно позиционные, парестезии в 4–5-м пальцах руки и радиальной области кисти. Чаще всего парестезии появлялись во время сна с заведенной за голову рукой. Эти симптомы исчезали после возвращения руки в нейтральное положение.

II стадия сдавления волокон плечевого сплетения диагностирована у 40 (58,8%) пациентов с жалобами на постоянные парестезии или гипестезию в области 4-го и 5-го пальцев и ульнарной поверхности кисти.

III стадия сдавления волокон плечевого сплетения выявлена у 8 (11,8%) пациентов с жжением в руке и надплечьях, гипестезией по наружной поверхности плеча, предплечья, 4-го и 5-го пальцев, снижением силы кисти и гипотрофией гипотенара.

Двигательные нарушения были выражены в различной степени. Отмечалось снижение мышечной силы или повышенная утомляемость в дистальных отделах конечностей, особенно в 4–5-м пальцах кистей, реже в проксимальных отделах. У пациентов выявлялась гипотрофия и гипотония мышц плеча, предплечья, кисти, особенно группы гипотенара и шеи (грудинно-ключично-сосцевидных мышц) на стороне болевого синдрома. При этом пальпировалась гипертрофированная напряженная ПЛМ в виде плотного тяжистого образования. Отмечалось ограничение активных движений в руках. Тонус мышц конечности был снижен. Сухожильные рефлексы были снижены на стороне болевого синдрома.

У пациентов отмечались зрительные и глазодвигательные нарушения, головокружение системного характера, сопровождающееся тошнотой, шумом в ушах, нарушением равновесия. Больные жаловались на ощущение проваливания, потемнение в глазах, появление «мушек» перед глазами, зрительные нарушения (ощущение пелены перед глазами и затуманивание зрения). Глазодвигательные нарушения проявлялись в виде преходящей диплопии и нарушенной конвергенции. Эти явления отличались пароксизмальностью. Среди объективных признаков, выявляемых при неврологическом осмотре, следует прежде всего назвать нистагм, отклонение в сторону при выполнении пробы Ромберга, интенционный тремор, промахивание при паль-

ценосовой пробе, легкую сглаженность носогубной складки, девиацию языка, области гипалгезии на лице пятнистого характера.

Преобладали пациенты с транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, т.е. со II степенью сосудистой мозговой недостаточности – 56 (82,3%) пациентов. Третья степень – хроническая сосудистая мозговая недостаточность – выявлена в 9 (13,2%) случаях, IV степень диагностирована у 3 (4,4%) пациентов с остаточными явлениями после острых НМК в ВБС.

Частыми проявлениями синдрома ПЛМ были бледность, отечность, повышенная потливость, цианоз преимущественно в дистальных отделах рук. Вегетативно-сосудистые нарушения носили в основном постоянный и реже приступообразный характер. В некоторых случаях у пациентов возникали сердцебиения, гипергидроз, полиурия, отмечались бледность лица, общая слабость. Часто пациенты жаловались на боль в сердце, носящую постоянный или периодический характер и нередко сочетающуюся с приступами онемения и боли в руках и сердцебиением.

Характерно, что чаще всего субъективные, вегетативно-сосудистые и неврологические нарушения провоцировались изменением положения рук, возникали или усиливались при физической нагрузке.

При осмотре пациентов выявлялись асимметрия скелета, изменение трофики мышц плечевого пояса и конечностей, асимметрия плечевого пояса. Наклон головы был обычно ориентирован в сторону болевого синдрома, что являлось, вероятно, компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение напряжения лестничных мышц. Нередко отмечалась припухлость в надключичной области на стороне синдрома ПЛМ. При осмотре обращали на себя внимание короткая шея, сильно развитые ключицы, сколиоз и кифоз шейного отдела позвоночника. Пульсация подключичной артерии на стороне синдрома ПЛМ была ослаблена или отсутствовала. Аускультативно в надключичной области выявлялся систолический шум разной степени выраженности. В случаях значительно выраженного сдавления подключичной артерии систолический шум не прослушивался. Характерным признаком было ослабление или исчезновение пульса на лучевой артерии. Пульсация лучевой артерии была ослаблена у 23 (33,8%) больных, отсутствовала – у 45 (66,2%).

Одним из основных диагностических признаков, указывающих на участие ПЛМ в развитии сосудистых нарушений в бассейне подключичной артерии, являлась проба с отведением и подъемом руки вверх и одновременным поворотом головы в противоположную сторону, что вызывало уменьшение или исчезновение пульсации на лучевой артерии. Обнаружение положительных симптомов свидетельствовало о синдроме ПЛМ у 66 (97,1%) больных. Измерение АД при приведении и отведении руки выявило значительную разницу в сравнении с противоположной рукой вплоть до исчезновения АД на отведенной конечности.

Помимо этих симптомов, в некоторых случаях отмечались респираторные расстройства, отечность верхних конечностей вследствие сдавления подключичной вены, а также стенокардия, по поводу которой больные первоначально поступали в кардиологическую клинику, где патологии коронарных артерий выявлено не было. В последующем

больные на основании консультаций и обследования с установленным диагнозом синдрома ПЛМ переводились в нейрохирургическое отделение.

В 1-й группе приступы головокружения отмечены у 36 (94,7%) пациентов, статическая и динамическая атаксия – у 34 (89,4%), головная боль напряжения – у 32 (84,2%), вестибулярные симптомы, связанные с поворотом головы, – у 31 (81,5%), зрительные нарушения – у 28 (73,6%), симптомы, связанные с отведением руки, – у 14 (36,8%), кардиоваскулярные пароксизмы – у 3 (7,9%).

Во 2-й группе приступы головокружения отмечены у 28 (93,3%) пациентов, неустойчивость и пошатывание при ходьбе – у 27 (90%), головная боль напряжения – у 25 (83,3%), вестибулярные симптомы, связанные с поворотом головы, – у 24 (80%), зрительные нарушения – у 23 (76,7%), симптомы, связанные с отведением руки, – у 11 (36,7%), кардиоваскулярные пароксизмы – у 2 (6,7%).

У всех пациентов в рамках дооперационного обследования изучены ветви дуги аорты. При ультразвуковом исследовании линейная скорость кровотока по позвоночным артериям снижалась до 1–9 см/с у 26 (38,2%) больных. У 52 (76,5%) пациентов функциональная проба с отведением руки была резко положительной, причем у 11 (16,2%) больных изменения наблюдались с двух сторон. У 34 (50%) больных выявлена экстравазальная компрессия устья позвоночной артерии, в 12 (17,6%) случаях – деформация противоположной позвоночной артерии.

При КТА экстравазальная компрессия устья позвоночной артерии выявлена в 34 (50%) случаях, деформация контрлатеральной позвоночной артерии – у 12 (17,6%), отхождение позвоночной артерии от задней поверхности подключичной артерии – у 6 (8,8%), двустороннее латеральное смещение устья позвоночной артерии – у 13 (19,1%), высокое вхождение позвоночной артерии в позвоночный канал – у 2 (2,9%).

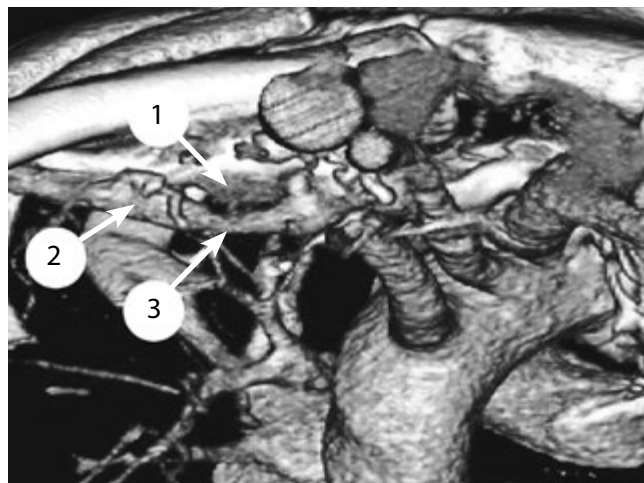


Рис. 1. Компрессия подключичной артерии ПЛМ при проведении пробы Адсона
1 – ПЛМ; 2 – подключичная артерия; 3 – область компрессии (мультиспиральная КТА с контрастированием)

Fig. 1. Revealed compression of the subclavian artery of anterior scalene muscle in Adson manoeuvre
1 – anterior scalene muscle; 2 – subclavian artery; 3 – compression zone (multispiral contrast computed tomographic angiography)

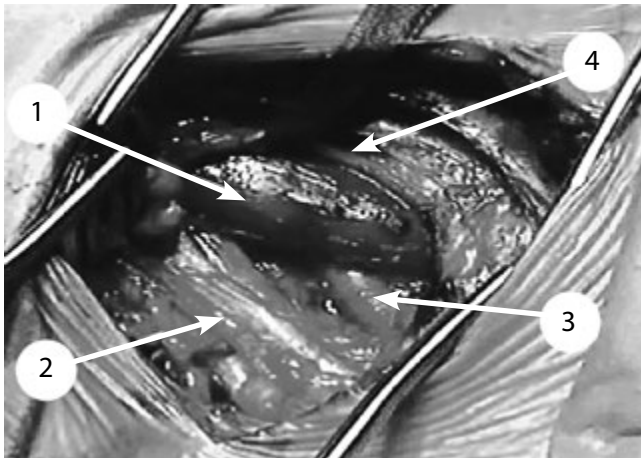


Рис. 2. Гипертрофия ПЛМ
1 – ПЛМ; 2 – плечевое сплетение; 3 – подключичная артерия; 4 – диафрагмальный нерв

Fig. 2. Hypertrophy of anterior scalene muscle
1 – anterior scalene muscle; 2 – brachiplex; 3 – subclavian artery; 4 – phrenic nerve

КТА выполнялась также для визуализации синдрома ПЛМ с двух сторон, его рефлекторно-ангиоспастической формы (рис. 1), синдрома позвоночной артерии, компрессии плечевого сплетения с двух сторон.

При скаленотомии были уточнены причины вегетативно-сосудистых нарушений при синдроме ПЛМ. Основную роль играют сдавление плечевого сплетения и подключичной артерии в межлестничном промежутке, раздражение нервных и вегетативных образований лестничными мышцами и окружающими фиброзно-измененными тканями. Обнаружена гипертрофия ПЛМ разной степени выраженности (рис. 2). Пересечение ПЛМ произведено всем больным, в сочетании с симпатэктомией – у 30 пациентов (в 16 случаях с одной стороны и в 14 случаях – с двух сторон).

Задачами хирургического лечения являлись декомпрессия подключичной артерии и устранение ишемии руки, декомпрессия плечевого сплетения и устранение плексопатии, декомпрессия звездчатого ганглия и устранение синдрома позвоночной артерии.

У больных 1-й группы операция скаленотомии и артериолиза подключичной и позвоночной артерий в 33 случаях была произведена с одной стороны и в 5 случаях – с двух. У больных 2-й группы операция скаленотомии и шейногрудной симпатэктомии в 16 случаях была произведена с одной стороны и в 14 случаях – с двух. Основанием для двухэтапного хирургического лечения служили положительные функциональные пробы и данные КТА, подтверждающие компрессию подключичных и позвоночных артерий с двух сторон.

Во всех случаях после операции отмечено уменьшение симптомов заболевания. В обеих группах головокружение, атаксия и симптомы, связанные с поворотом головы, регрессировали в раннем послеоперационном периоде. Хирургическое лечение также оказалось эффективным в отношении зрительных, глазодвигательных, чувствительных, переходящих двигательных, нейровегетативных нарушений и болевого синдрома. При ультразвуковом

исследовании выявлено увеличение линейной скорости кровотока по позвоночным артериям (на 36,4%) и уменьшение изменений спектральных характеристик кровотока по позвоночным артериям, который у 12 (46,1%) больных нормализовался.

Обсуждение

Недостаточность кровотока в артериях ВБС при синдроме ПЛМ может быть обусловлена как механическим препятствием току крови из-за компрессии позвоночной или подключичной артерий, так и сдавлением или раздражением звездчатого узла и рефлекторным спазмом артерий. Неосведомленность широкого круга врачей об особенностях клинического течения синдрома ПЛМ приводит к затяжному, многолетнему течению заболевания.

Приведенное описание клинической картины при синдроме ПЛМ отражает многообразие и вариантность сочетаний субъективных, вегетативно-сосудистых и неврологических нарушений. Субъективными проявлениями являются боль, чувствительные нарушения в виде парестезий, снижение мышечной силы в области верхних конечностей, вестибулярные, зрительные и глазодвигательные нарушения. Вегетативно-сосудистые нарушения характеризуются побледнением и цианозом рук, зябкостью и похолоданием кистей. В неврологическом статусе выявляются гипотония и гипотрофия мышц рук и плечевого пояса, парезы, гипестезия в ульнарной области, нарушения равновесия. Развитие симптомов отличается пароксизмальностью и асимметрией.

Эти обстоятельства определяют необходимость комплексной оценки всей симптоматики. При этом должна быть принята во внимание роль каждого клинического признака в формировании болезни и значение его в постановке диагноза. Не менее важно учитывать одновременное появление симптомов в ходе болезни, что связано с патогенезом и особенностями клинического развития процесса.

Раннее распознавание недостаточности кровотока в артериях ВБС при синдроме ПЛМ имеет большое значение для выбора направленного хирургического лечения. Поэтому важная роль принадлежит обнаружению инициальных симптомов такого рода патологии в той фазе ее развития, когда еще отсутствуют неврологические нарушения. Жалобы на головокружение, возникающее или усиливающееся при движениях головой, должны настораживать врача в отношении вероятного сдавления экстракраниальных частей подключичной или позвоночной артерии мышцами шеи.

При осмотре пациента, исходя из вероятности начальной стадии болезни, неврологическое обследование необходимо дополнить ультразвуковым исследованием артерий головного мозга с проведением функциональных проб и, если возможно, КТА артерий головного мозга. На более отдаленных стадиях заболевания столь же необходимо комплексное обследование больных с интегральной оценкой результатов, полученных при неврологических, ультразвуковых и ангиографических исследованиях.

Особое значение имеют дополнительные функциональные нагрузки, позволяющие выявить недостаточность кровотока в артериях ВБС.

Следует отметить, что синдром ПЛМ, независимо от этиологического фактора, возникает и развивается в соответствии с единичными патогенетическими закономерностями. Так, в его патогенезе всегда присутствуют гипертензия ПЛМ разной степени выраженности, сдавление плечевого сплетения и подключичной артерии в межлестничном промежутке, раздражение нервных и вегетативных образований лестничными мышцами и окружающими фиброзно-измененными тканями.

С развитием ультразвуковых методов диагностики, внедрением метода КТА артерий головного мозга сторонников хирургического лечения синдрома ПЛМ становится все больше. Ранняя диагностика недостаточности кровотока в артериях ВБС позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения.

Список литературы

1. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. *Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с.
2. Верещагин Н.В. *Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения*. М.: Медицина; 1980. 312 с.
3. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21(4): 637–676. PMID: 2326846.
4. Кипервас И.П. *Периферические невровазкулярные синдромы*. М.: Медицина, 1985. 176 с.
5. Povlsen S., Povlsen B. Diagnosing thoracic outlet syndrome: current approaches and future directions. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8: pii: E21. DOI: 10.3390/diagnostics8010021. PMID: 29558408.
6. Majumdar G., Agarwal S.K. Commentary: Comments on thoracic outlet syndrome. *Ann Card Anaesth* 2018; 21: 74–75. DOI: 10.4103/aca.ACA_169_17. PMID: 29336399.
7. Hussain M.A., Aljabri B., Al-Omran M. Vascular thoracic outlet syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 151–157. DOI: 10.1053/j.semtevs.2015.10.008. PMID: 27568153.
8. Likes K., Rochlin D.H., Call D., Freischlag J.A. Coexistence of arterial compression in patients with neurogenic thoracic outlet syndrome. *JAMA Surg* 2014; 149: 1240–1243. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.280. PMID: 25322469.
9. Щипакин В.Л., Кошчев А.Ю., Метелкина Л.П. и др. Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 50–55.
10. Сулина З.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. и др. *Частная неврология: учебное пособие*. М.: Практика; 2012. 272 с.

Заключение

Причинами вегетативно-сосудистых нарушений при синдроме ПЛМ являются сдавление плечевого сплетения и подключичной артерии в межлестничном промежутке, раздражение вегетативных нервных образований лестничными мышцами и окружающими фиброзно-измененными тканями.

Гемодинамический характер нарушений при экстракраниальной компрессии подключичной и позвоночной артерий подтверждается эффективностью скаленотомии. Клинически отмечено исчезновение синдрома позвоночной артерии, симптомов ишемии руки, компрессии плечевого сплетения.

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

References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Diagnostika, lecheniye, profilaktika* [Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
2. Vereshchagin N.V. *Patologiya vertebral'no-bazilyarnoy sistemy i narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya* [Pathology of vertebral-basilar system and disorders of cerebral circulation]. Moscow: Meditsina; 1980. 312 p. (In Russ.).
3. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21(4): 637–676. PMID: 2326846.
4. Kiperavas I.P. *Perifericheskiye neyrovaskulyarnyye sindromy* [Peripheral neurovascular syndromes]. Moscow: Meditsina; 1985. 176 p. (In Russ.).
5. Povlsen S., Povlsen B. Diagnosing thoracic outlet syndrome: current approaches and future directions. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8: pii: E21. DOI: 10.3390/diagnostics8010021. PMID: 29558408.
6. Majumdar G., Agarwal S.K. Commentary: Comments on thoracic outlet syndrome. *Ann Card Anaesth* 2018; 21: 74–75. DOI: 10.4103/aca.ACA_169_17. PMID: 29336399.
7. Hussain M.A., Aljabri B., Al-Omran M. Vascular thoracic outlet syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 28: 151–157. DOI: 10.1053/j.semtevs.2015.10.008. PMID: 27568153.
8. Likes K., Rochlin D.H., Call D., Freischlag J.A. Coexistence of arterial compression in patients with neurogenic thoracic outlet syndrome. *JAMA Surg* 2014; 149: 1240–1243. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.280. PMID: 25322469.
9. Shchipakin V.L., Koshcheev A.Yu., Metelkina L.P. et al. [The first case of scalenus syndrome verified by multispiral CT angiography]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2007; 1(1): 50–55. (In Russ.).
10. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Sineva N.A. et al. *Chastnaya nevrologiya: uchebnoye posobiye* [Special neurology: a tutorial]. Moscow: Praktika; 2012. 272 p. (In Russ.).

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: ncnmaksimova@mail.ru;

Скрылев С.И. – д.м.н., зав. группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кошчев А.Ю. – врач группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Щипакин В.Л. – к.м.н., ст.н.с. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Синицын И.А. – врач группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии 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: ncnmaksimova@mail.ru;

Sergey I. Skrylev, D.Sci. (Med.), Head of Vascular and Endovascular Surgery Group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Aleksandr Yu. Koshcheev, Doctor of Vascular and Endovascular Surgery Group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Vladimir L. Shchipakin, PhD, senior researcher of Vascular and Endovascular Surgery Group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ivan A. Sinitsyn, Doctor of Vascular and Endovascular Surgery Group, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Andrey O. Chechetkin, D.Sci. (Med.), Head of Ultrasound Diagnostic Laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра помощи больным паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в Ярославле и Ярославской области

Е.В. Курапин¹, М.А. Быканова², Н.В. Трофимова³

¹ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

³ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ», Переславль, Россия

Введение. В 2007 г. в Ярославле и Ярославской области одним из первых в России был организован кабинет помощи больным паркинсонизмом – региональный центр.

Цель исследования. Изучение и сопоставление клинико-эпидемиологических особенностей паркинсонизма в Ярославле и Ярославской области в различные периоды работы регионального центра.

Материалы и методы. В 2007–2017 гг. в региональном центре обследовано 6272 пациента с экстрапирамидной патологией.

Результаты. В течение всего времени работы регионального центра 1-е место (более 80%) в структуре паркинсонизма занимала болезнь Паркинсона (БП). Частота встречаемости синдрома сосудистого паркинсонизма в 2012–2017 гг. была значимо ниже, а деменции с тельцами Леви – достоверно выше по сравнению с 2007–2012 гг. Показатель распространенности БП на 2017 г. в Ярославле составил 138,14 на 100 тыс. населения, а по всей Ярославской области – 127,01. Больные БП, направленные из городов Ярославской области (82,9%), значимо преобладали по сравнению с сельскими пациентами (17,1%). В 2012–2017 гг. диагноз БП 1-й стадии стал выставляться в 2,3 раза чаще, чем в 2007–2012 гг. В 2012–2017 гг. предварительный диагноз совпадал с уточненным диагнозом БП в 84% случаев.

Заключение. В течение последних 5 лет работы регионального центра возросла преобладанность городских неврологов области в активном выявлении данных пациентов. Значимо меньше ошибок стали совершать врачи в предварительных диагнозах, и чаще БП стала выявляться на более ранних стадиях.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, клинико-эпидемиологические аспекты, Ярославль, Ярославская область, кабинет помощи больным.

Для цитирования: Курапин Е.В., Быканова М.А., Трофимова Н.В. Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра помощи больным паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в Ярославле и Ярославской области. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 12–21.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.2

The results of the 10-year experience of a Regional Center of care for patients with parkinsonism and extrapyramidal pathology in Yaroslavl and Yaroslavl region

Eugeny V. Kurapin¹, Maria A. Bykanova², Natalya V. Trofimova³

¹Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia;

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³Pereslavl Central Regional Hospital, Pereslavl, Russia

Introduction. In 2007, a consultation center for patients with parkinsonism (a Regional Center) was organized in the city of Yaroslavl and Yaroslavl region. It was one of the first centers of parkinsonism over Russia.

Objective. To study and compare the clinical and epidemiological features of parkinsonism in Yaroslavl and the Yaroslavl region in different periods of work of the Regional Center.

Materials and methods. A total number of 6,272 patients were examined in the Regional Center in 2007–2017.

Results. Parkinson disease (PD) was ranked first (over 80%) in the structure of parkinsonism during the whole time of activity of the Regional Center. The incidence of the syndrome of vascular parkinsonism was significantly lower in 2012–2017, and the dementia with Lewy bodies was significantly higher compared to 2007–2012. Prevalence of PD in the year of 2017 in Yaroslavl amounted to 138.14 per 100,000 population, and across Yaroslavl region until 2017 year – 127.01 per 100,000 population. PD patients from towns of Yaroslavl region (82.9%) significantly prevailed in comparison with rural patients (17.1%). In 2012–2017, PD was diagnosed at the first stage twice as often as in the period of 2007–2012. In 2012–2017, the preliminary diagnosis matched a refined diagnosis of PD in 84% of cases.

Conclusion. During recent 5 years of the activity of the Regional Center the town neurologists of Yaroslavl region identified a great number of new patients with extrapyramidal disorders. Since then significantly fewer errors has been made by the neurologists in the preliminary diagnoses and more PD has been detected at earlier stages.

Keywords: Parkinson's disease, parkinsonism, clinical and epidemiological aspects, Yaroslavl, Yaroslavl region, consultation center for patients.

For citation: Kurapin E.V., Bykanova M.A., Trofimova N.V. [The results of the 10-year experience of a regional center of care for patients with Parkinsonism and extrapyramidal pathology in Yaroslavl and Yaroslavl region]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 12–21. (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.2

Введение

Заболевания, протекающие с синдромом паркинсонизма, занимают значительное место в структуре болезней центральной нервной системы. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием человека и встречается повсеместно [1]. На сегодняшний день БП представляет собой одну из основных проблем неврологии, медицинская и социальная значимость ее очевидны. В многочисленных фармакоэкономических исследованиях выявлено, что прямые и непрямые расходы, связанные с ведением одного пациента с БП, сопоставимы в разных развитых странах мира и в зависимости от стадии болезни составляют 5–24 тыс. долл. США [2].

По данным ВОЗ, в мире БП страдают более 4 млн человек [3]. Только в России число больных БП не менее 210 тыс., при этом заболевание ежегодно возникает у 20 тыс. человек [4]. Неуклонно растет число случаев заболевания и увеличивается количество больных в возрасте 30–40 лет. Рост заболеваемости в мире связывают с увеличением продолжительности жизни, но могут играть роль и другие факторы (например, ухудшение экологии) [5]. Сегодня БП заболевает каждый 10-й пациент до 50 лет и каждый 20-й – до 40 лет [6].

В связи с тем, что БП чаще развивается у лиц старше трудоспособного возраста, рост ожидаемой продолжительности жизни населения будет неизбежно связан с ростом числа больных БП, что увеличит нагрузку на систему здравоохранения и социальные службы во всем мире. Внедрение комплекса мероприятий по организации медицинской помощи больным с БП, совершенствованию системы эпидемиологического мониторинга позволит улучшить раннюю диагностику и качество оказания медицинской помощи, что существенно уменьшит социальное и экономическое бремя БП на общество в целом [7].

Для улучшения диагностики и лечения БП на базе Областной поликлиники г. Ярославля был открыт кабинет помощи больным паркинсонизмом – региональный центр (РЦ)¹. С целью повышения преемственности в работе неврологов первичного звена и РЦ на базе Ярославской государственной медицинской академии и дистанционно регулярно проводились обучающие курсы, лекции, клинические разборы больных БП в рамках первичной специализации врачей общей практики, циклов повышения квалификации неврологов, результаты работы специали-

рованного кабинета ежегодно докладывались на областных научно-практических конференциях, издавались местные информационные газеты, в поликлиниках города и области распространялись анкеты.

Цель исследования – сопоставить клинико-эпидемиологические особенности БП в Ярославле и Ярославской области в различные периоды работы РЦ и оценить эффективность его работы, основанную на преемственности в деятельности неврологов отдельных уровней организации медицинской помощи неврологическим больным.

Материалы и методы

С 8 августа 2007 г. по 8 августа 2017 г. в РЦ амбулаторно обследовано 6272 пациента с экстрапирамидной патологией.

Диагностику БП проводили на основе клинико-диагностических критериев Банка головного мозга Общества БП Великобритании, стадии БП определяли в соответствии со шкалой Hoehn и Yahr [8]. Темп прогрессирования оценивали в соответствии с критериями Н.В. Федоровой [9]. Диагностику деменции с тельцами Леви (ДТЛ) проводили в соответствии с критериями McKeith [10]; мультисистемной атрофии – с критериями Gilman [11]; прогрессирующего надъядерного паралича – с критериями NINDS-SPSP [12]. При диагностике сосудистого паркинсонизма использовали общепринятые критерии [13, 14].

С целью статистического анализа данных применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Статически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

В указанный период в РЦ из 6272 обследованных пациентов выявлено 1976 (31,5%) больных БП и 4296 (68,5%) больных с другой экстрапирамидной патологией.

В 12 раз реже, по сравнению с БП, был диагностирован синдром сосудистого паркинсонизма, который явился 2-м по частоте встречаемости после БП (табл. 1). Третье место в структуре паркинсонизма занимала ДТЛ.

Относительно малая доля в структуре паркинсонического синдрома других нейродегенеративных заболеваний группы «паркинсонизм-плюс», таких как мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и кор-

¹ – Приказ Департамента здравоохранения г. Ярославля от 08.08.2007 № 887.

Таблица 1. Нозологическая структура паркинсонизма в Ярославской области по данным обращаемости и активному выявлению больных БП (n=1976)

Table 1. Nosologic structure of Parkinsonism in Yaroslavl region on evidence of appealability and active PD detection (n=1976)

Нозологическая форма / Nosological entity	Код МКБ / ICD Code	Доля среди пациентов РЦ / Prevalence among patients of the Regional Center	
		абс. / abs.	%
БП / PD	G20	1614	81,67
Сосудистый паркинсонизм / Vascular Parkinsonism	G22*, I67.8	135	6,84
ДТЛ / Dementia with Lewy bodies	G23.8	89	4,5
Токсический паркинсонизм / Toxic Parkinsonism	G31.2	29	1,47
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия / Progressive supranuclear ophthalmoplegia	G23.1	27	1,37
Нейролептический паркинсонизм / Neuroleptic Parkinsonism	G21.1	21	1,06
Паркинсонизм при болезни Альцгеймера / Parkinsonism accompanying Alzheimer's disease	G30.0, G30.1	20	1,01
Мультисистемная атрофия / Multisystem atrophy	G23.3	18	0,91
Паркинсонизм при нормотензивной гидроцефалии / Parkinsonism accompanying normotensive hydrocephalus	G91.0	7	0,35
Постэнцефалитический паркинсонизм / Postencephalitic Parkinsonism	G21.3	5	0,25
Гепатолентикулярная дегенерация / Hepatolenticular degeneration	G23.8	4	0,20
Паркинсонизм вследствие опухоли головного мозга / Parkinsonism caused by cerebral tumor	G21.8	3	0,15
Кортикобазальная дегенерация / Corticobasal degeneration	G23.8	2	0,10
Синдром «боковой амиотрофический склероз–паркинсонизм–деменция» / Amyotrophic lateral sclerosis–Parkinsonism–dementia complex	G23.8	1	0,05
Болезнь Фара / Fahr disease	G23.8	1	0,05

тикобазальная дегенерация, предопределена сложностью их прижизненной диагностики и достаточно низкой распространенностью, по данным ряда эпидемиологических исследований [15].

Среди вторичного паркинсонизма лидирующее место занимал токсический (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем), следующим по частоте встречаемости был нейролептический паркинсонизм. У 5 больных с нормотензивной гидроцефалией отмечен частичный регресс симптомов после операции с наложением вентрикулоперитонеального шунта. Выявлены единичные больные с синдромом паркинсонизма вследствие опухоли головного мозга. Все 5 случаев постэнцефалитического синдрома паркинсонизма имели этиологическую связь с хроническим Лайм-боррелиозом.

С целью оценки эффективности работы РЦ, основанной на преемственности в деятельности неврологов отдельных уровней организации медицинской помощи пациентам с паркинсонизмом, выделены и сопоставлены по клинико-эпидемиологическим аспектам два различных периода: первый – с 8 августа 2007 г. по 31 мая 2012 г. и второй – с 1 июня 2012 г. по 8 августа 2017 г.

БП с постоянной частотой занимала 1-е место (более 80%) в течение всего времени работы РЦ (табл. 2). Синдром со-

судистого паркинсонизма был 2-м по частоте выявления, но представленность его в 2012–2017 гг. была значимо ниже по сравнению с 2007–2012 гг. Напротив, ДТЛ в 2012–2017 гг. выявлялась достоверно чаще. Обращает внимание относительное повышение диагностики синдрома паркинсонизма при болезни Альцгеймера, что, очевидно, также связано с повышением диагностики данной нозологии в течение последних 5 лет.

Достоверно чаще неврологи первичного звена стали направлять пациентов на консультацию с токсическим паркинсонизмом вследствие алкогольной дегенерации нервной системы. В 2012–2017 гг. отмечено некоторое разнообразие синдрома паркинсонизма, выражающееся в появлении ранее не диагностированных форм акинетико-ригидного синдрома при других нейродегенеративных заболеваниях и заболеваниях группы «паркинсонизм-плюс»: гепатолентикулярной дегенерации, боковом амиотрофическом склерозе–паркинсонизме–деменции, болезни Фара, кортикобазальной дегенерации.

В структуре других экстрапирамидных расстройств был наиболее распространен эссенциальный тремор (табл. 3). Второе место по частоте направлений этих больных на консультативный прием занимали различные формы идиопатической несемейной дистонии; среди них преобладали блефароспазм (32,8%) и цервикальная дистония (47,6%).

Таблица 2. Встречаемость нозологий, связанных с синдромом паркинсонизма, в различные периоды работы РЦ по обращаемости и активному направлению неврологов (n=1954)

Table 2. Occurrence of nosologies related to Parkinson syndrome among drop-in patients as well as patients referred by neurologists in different working periods of the Regional Center for patients with Parkinsonism (n=1954)

Нозологическая форма / Nosological entity	2007–2012 гг. / yrs.		2012–2017 гг. / yrs.		Доля среди пациентов РЦ, % / Prevalence among patients of the Regional Center
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
БП / PD	762	83,92	852	79,78	81,67
Сосудистый паркинсонизм / Vascular Parkinsonism	99	10,90	36*	3,37	6,84
ДТЛ / Dementia with Lewy bodies	21	2,32	68*	6,37	4,5
Токсический паркинсонизм / Toxic Parkinsonism	0	0	29*	2,72	1,47
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия / Progressive supranuclear ophthalmoplegia	9	0,99	18	1,69	1,37
Нейролептический паркинсонизм / Neuroleptic Parkinsonism	10	1,10	11	1,03	1,06
Паркинсонизм при болезни Альцгеймера / Parkinsonism accompanying Alzheimer's disease	0	0	20	1,87	1,01
Мультисистемная атрофия / Multisystem atrophy	3	0,33	15	1,41	0,91
Паркинсонизм при нормотензивной гидроцефалии / Parkinsonism accompanying normotensive hydrocephalus	0	0	7	0,66	0,35
Постэнцефалитический паркинсонизм / Postencephalitic Parkinsonism	1	0,11	4	0,37	0,25
Гепатолентикулярная дегенерация / Hepatolenticular degeneration	0	0	4	0,37	0,20
Паркинсонизм вследствие опухоли головного мозга / Parkinsonism caused by cerebral tumor	3	0,33	0	0	0,15
Кортикобазальная дегенерация / Corticobasal degeneration	0	0	2	0,19	0,10
Синдром «боковой амиотрофической склероз–паркинсонизм–деменция» / Amyotrophic lateral sclerosis–Parkinsonism–dementia complex	0	0	1	0,09	0,05
Болезнь Фара / Fahr disease	0	0	1	0,09	0,05
Всего / Total	908	100	1068	100	100

Примечание: Здесь и в табл. 4, 7–9: * $p < 0,05$ по сравнению с 2007–2012 гг.
 Note: Hereinafter in tables 4, 7–9: * $p < 0.05$ in comparison with 2007–2012 yrs.

Следующим по частоте встречаемости был синдром Туретта, который выявлялся чаще хронических моторных тиков и тиков взрослых. Значительно реже зарегистрированы хорей Гентингтона и другие виды гиперкинезов, такие как гемибаллизм и «дистония-плюс».

Из обратившихся на консультацию пациентов с БП 840 человек (52%) были из Ярославля и 774 пациента (48%) из Ярославской области. Число зарегистрированных больных БП в Ярославле в 2007–2012 гг. значимо выше, чем в 2012–2017 гг. (табл. 4). Отмечен относительно низкий среднегодовой показатель первичной заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области в 2007–2012 гг., что связано с достоверным повышением числа зарегистрированных больных БП в Ярославской области в 2012–2017 гг.

Значения показателей общей заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области на 2012 г. были ожидаемо ниже по сравнению с 2017 г. (табл. 5).

За время работы РЦ с 2007 по 2017 г. соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4 (табл. 6). Среди пациентов с БП в 2007–2012 гг. достоверно преобладали женщины: соотно-

шение мужчин и женщин в 2007–2012 гг. составило 1:1,6, а в 2012–2017 гг. – 1:1,3.

При анализе данных за весь период деятельности РЦ отмечено значимое преобладание больных БП, направленных из городов Ярославской области, по сравнению с сельскими пациентами (табл. 6): в 2007–2012 гг. соотношение больных БП сельских и городских жителей составило 1:6,6, в 2012–2017 гг. – 1:3,8. Таким образом, существует тенденция к увеличению доли сельских пациентов в течение последних 5 лет работы РЦ.

С возрастом показатели распространенности и заболеваемости БП неуклонно растут (табл. 7). Большая часть пациентов с БП (71,34%) приходилась на возрастной период от 60 до 75 лет. Наименьшее число больных БП было в возрасте до 50 лет. Соотношение пациентов с БП в возрасте 50–59 лет, зарегистрированных в 2007–2012 и 2012–2017 гг., составило 1:1,5, схожие результаты получены в возрастном диапазоне 60–69 лет – 1:1,4. Соотношение числа выявленных случаев БП у пациентов в возрасте 70–79 лет в 2007–2012 и 2012–2017 гг. было 1,2:1. Таким образом, в 2007–2012 гг. выявлено относительно большее количество па-

Таблица 3. Нозологическая структура пациентов РЦ, страдающих другой экстрапирамидной патологией (n=4296)

Table 3. Nosological structure of patients of the Regional Center with other extrapyramidal pathologies (n=4296)

Нозологическая форма / Nosological entity	Код МКБ / ICD Code	Доля в общей выборке / Share of total sample	
		абс. / abs.	%
Эссенциальный тремор / Essential tremor	G25.0	3270	76,12
Идиопатическая несемейная дистония / Idiopathic non-familial dystonia	G24.2, G24.3, G24.4, G24.5, G24.8	734	17,09
Синдром Туретта / Tourette syndrome	F95.2	92	2,14
Вторичный тремор (лекарственный, токсический, при эндокринопатиях) / Secondary tremor (drug-induced, toxic, associated with endocrinopathies)	G25.1, G25.2	67	1,55
Тики взрослых / Adult tics	F95.8, G25.6	37	0,86
Хорея Гентингтона / Huntington's chorea	G10	24	0,56
Хронические моторные тики / Chronic motor tics	F95.1	23	0,54
Дистония – эссенциальный тремор / Dystonia – essential tremor	G24.8	20	0,47
Лекарственная дистония (нейролептический синдром) / Drug-induced dystonia (neuroleptic syndrome)	G24.0	7	0,16
Вторичный гемибаллизм (последствие острого нарушения мозгового кровообращения) / Secondary hemiballism (aftereffect of acute cerebrovascular disorder)	G25.8	6	0,14
Ортостатический тремор / Orthostatic tremor	G25.2	5	0,12
Вторичная дистония (последствие острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы) / Secondary dystonia (aftereffect of acute cerebrovascular disorder, cranio-cerebral trauma)	G24.8	5	0,12
Поздние дискинезии / Tardive dyskinesias	G25.8	3	0,07
Идиопатическая семейная дистония / Idiopathic familial dystonia	G24.1	1	0,02
Эссенциальная миоклония (множественная парамиоклония) / Essential myoclonus (multiple paramioclona)	G25.3	1	0,02
Синдром ригидного человека / Stiffman syndrome	G25.8	1	0,02

Таблица 4. Распределение пациентов с БП в различные периоды работы РЦ и показатели первичной заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области (n=1614)

Table 4. Distribution of patients with PD in different working periods of the Regional Center and primary disease incident rate in Yaroslavl and Yaroslavl region (n=1614)

Показатель / Index	2007–2012 гг. / yrs.		2012–2017 гг. / yrs.	
	Ярославль / Yaroslavl	Ярославская область / Yaroslavl region	Ярославль / Yaroslavl	Ярославская область / Yaroslavl region
Число новых больных БП / Quantity of primary patients				
n	498	264	342*	510*
%	65,35	34,65	40,14	59,86
Среднегодовое число новых больных / Annual average of primary patients	99,6	52,8	68,4	102
Среднегодовой показатель численности населения / Annual average of population	604 892	1 287 996	604 062	1 271 543
Среднегодовой показатель первичной заболеваемости БП на 100 тыс. населения / Annual incidence of primary PD per 100 K of population	16,47	7,73	11,32	15,28
Среднегодовой показатель первичной заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области на 100 тыс. населения / Annual incidence of primary PD per 100 K of population in Yaroslavl and Yaroslavl Region		11,83		13,40

Таблица 5. Показатели общей заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области (n=1614)

Table 5. The total incidence of PD in Yaroslavl and Yaroslavl region (n=1614)

Показатель / Index	2012 г. / yr.		2017 г. / yr.	
	Ярославль / Yaroslavl	Ярославская область / Yaroslavl region	Ярославль / Yaroslavl	Ярославская область / Yaroslavl region
Число больных БП / Quantity of PD patients	498	264	840	774
Численность населения / Population	599 260	671 770	608 079	662 657
Среднегодовой показатель общей заболеваемости БП на 100 тыс. населения / Total annual incidence of PD per 100 K of population	83,10	39,30	138,14	116,80
Среднегодовой показатель общей заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области на 100 тыс. населения / Total annual incidence of PD per 100 K of population in Yaroslavl and Yaroslavl region		59,95		127,01

Таблица 6. Демографический состав пациентов с БП (n=1614)

Table 6. Demography of PD patients (n=1614)

Показатель / Index	Женщины / Females	Мужчины / Males	Городские жители / Towns people	Сельские жители / Country people
Всего пациентов / Patients, totally				
n	955	659	1338	276 ⁺
%	59,17	40,83	82,8	17,2
В 2007–2012 гг. / In 2007–2012 yrs.				
n	467	295 [§]	662	100 ⁺
%	61,28	38,72	86,88	13,12
В 2012–2017 гг. / In 2012–2017 yrs.				
n	488	364	676	176 ⁺
%	57,28	42,72	79,34	20,66

Примечание: [§]p<0,05 по сравнению с количеством женщин; *p<0,05 по сравнению с количеством городских жителей.
Note: [§]p<0.05 in comparison with female population; *p<0.05 in comparison with urban population.

Таблица 7. Возрастная структура пациентов с БП (n=1614)

Table 7. Age structure of patients with PD (n=1614)

Показатель / Index	Возраст, годы / Age, yrs				
	<50	50–59	60–69	70–79	>80
Всего пациентов / Patients, totally					
n	37	257	649	569	102
%	2,29	15,92	40,21	35,26	6,32
В 2007–2012 гг. (n=762) / In 2007–2012 yrs. (n=762)					
n	17	103	265	315	62
%	2,23	13,52	34,77	41,34	8,14
В 2012–2017 гг. (n=852) / In 2012–2017 yrs. (n=852)					
n	20	154	384	254*	40
%	2,35	18,08	45,07	29,81	4,69

Таблица 8. Распределение больных с БП в соответствии со стадией заболевания (n=1614)

Table 8. Distribution of patients with PD in accordance with the stage of the disease (n=1614)

Показатель / Index	Стадия БП / PD stage			
	1	2	3	4
Всего пациентов / Patients, totally				
n	620	665	307	22
%	38,41	41,20	19,03	1,36
В 2007–2012 гг. (n=762) / In 2007–2012 yrs. (n=762)				
n	183	359	205*	15
%	24,02	47,11	26,90	1,97
В 2012–2017 гг. (n=852) / In 2012–2017 yrs. (n=852)				
n	437	306	102*	7
%	51,29	35,92	11,97	0,82

Таблица 9. Количество больных БП, направленных с другими диагнозами в РЦ ($n=1614$)
Table 9. Quantity of patients with PD referred to the Regional Center concerning other diagnoses ($n=1614$)

Диагноз / Diagnosis	2007–2012 гг. / yrs. ($n=762$)	2012–2017 гг. / yrs. ($n=852$)
БП / PD		
<i>n</i>	145	716*
%	19,03	84,04
Эссенциальный тремор / Essential tremor		
<i>n</i>	11	8
%	1,44	0,94
Сосудистый паркинсонизм / Vascular Parkinsonism		
<i>n</i>	556	102*
%	72,97	11,97
Без предварительного диагноза / No preliminary diagnosis		
<i>n</i>	50	26
%	6,56	3,05

Таблица 10. Доля пациентов РЦ, принимавших противопаркинсонические лекарственные препараты, %
Table 10. Proportion of RC patients being on antiparkinsonic medications, %

Препарат / Medication	До 2007 г. / Prior 2007 yr	2007–2012 гг. / yrs	2012–2017 гг. / yrs
Леводопа+бенсеразид / L-Dopa+Benserazide	7,6	67,8	45,7
Леводопа+карбидопа / L-Dopa+Carbidopa	8,1	21,5	18,9
Агонисты дофамина / Dopamine agonists	22,3	67	87,4
Ингибиторы NMDA-рецепторов / NMDA inhibitors	2,4	30	43,7
Ингибиторы MAO-B / MAO-B inhibitors	0	5,5	16,7
Ингибиторы КОМТ / COMT inhibitors	0	4	9,2
Холинолитики / Cholinolytics	7,4	1	0,1

циентов в возрасте 50–69 лет и достоверно ($p<0,05$) меньшее число больных в возрасте 70–79 лет по сравнению с 2007–2012 гг.

В соответствии со шкалой Hoehn и Yahr [8] были выделены 4 стадии БП (табл. 8). Преобладали пациенты в начальных стадиях БП, причем во 2-й стадии заболевания больных было незначительно больше, чем в 1-й. В 2012–2017 гг. диагноз БП в 1-й стадии заболевания выставлялся в 2,3 раза чаще по сравнению с 2007–2012 гг. Число больных БП в 3-й стадии заболевания в 2007–2012 гг. в 2 раза превышало аналогичный показатель в 2012–2017 гг.

Наиболее часто встречалась смешанная или акинетико-ригидно-дрожательная форма БП ($n=1338$; 82,89%), реже – акинетико-ригидная ($n=209$; 12,95%) и дрожательная ($n=67$; 4,16%) формы, что соответствует данным других исследований [10–12].

У большинства пациентов ($n=1094$; 67,8%) выявлена умеренная скорость прогрессирования БП, в 3 раза реже ($n=363$; 22,5%) отмечен быстрый темп прогрессирования, для наименьшего числа обследованных ($n=157$; 9,7%) было характерно медленное развитие заболевания.

В 2007–2012 гг. выявлено достоверно меньшее число больных с предварительным диагнозом БП, чем в 2012–2017 гг. (табл. 9). Диагноз сосудистого паркинсонизма превалировал по частоте встречаемости над другими направительными

ми диагнозами в 2007–2012 гг., а в 2012–2017 гг. он занимал 2-е место после диагноза БП.

Пациенты принимали противопаркинсонические лекарственные препараты разных фармацевтических групп с учетом протокола ведения пациентов с БП и рекомендаций специалистов. Схемы фармакотерапии назначали с учетом доступности льготного обеспечения по ряду групп лекарственных препаратов и материальных возможностей больных БП.

Принципиальных различий в частоте приема препаратов разных групп не выявлено (табл. 10). Относительно чаще в 2012–2017 гг. больные БП стали получать в качестве моно- или комбинированной терапии агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы NMDA-рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы В (MAO-B) и ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). В 2014 г. у одной пациентки с БП с гипокинетическими флуктуациями и дискинезиями успешно проведено хирургическое лечение с применением глубокой стимуляции мозга.

В обоих периодах работы РЦ вопросы диагностики, трудоспособности и коррекции терапии у большинства больных БП (98,85%) удалось решить на амбулаторном приеме, без направления в неврологические стационары города и области. В 2007–2017 гг. в стационар было направлено 23 (1,42%) пациента с выраженной декомпенсацией БП вследствие грубого нарушения схемы лечения.

Обсуждение

Среди 1976 пациентов с синдромом паркинсонизма, проконсультированных в РЦ Ярославля и Ярославской области в 2007–2017 гг., диагноз БП выставлен в 81,68% случаев. Полученные результаты согласуются с данными ряда российских исследований последних лет, в которых показано, что БП вносит вклад в нозологическую структуру паркинсонизма более чем в 60% случаев [3, 16].

При сравнительной оценке двух периодов (2007–2012 и 2012–2017 гг.) выявлено, что БП постоянно занимает 1-е место (более 80% случаев) в работе РЦ. Синдром сосудистого паркинсонизма был 2-м по частоте, и встречаемость его в 2012–2017 гг. была значимо ниже по сравнению с 2007–2012 гг.

ДТЛ, напротив, в 2012–2017 гг. выявлялась достоверно чаще; а в 2007–2011 гг., по данным предыдущего эпидемиологического исследования, ее распространенность составила всего 1,5% в структуре синдрома паркинсонизма в Ярославской области [17]. Сравнение полученных результатов настоящей и вышеуказанной работ выявило отчетливую тенденцию к увеличению диагностики ДТЛ, что закономерно и обусловлено наличием характерных клинико-диагностических особенностей, наиболее высокими показателями его распространенности среди заболеваний группы «паркинсонизм-плюс» и тем, что ДТЛ, как основная нозологическая форма в структуре деменции, занимает 4-е место после сосудистой деменции, составляя 7–30% случаев от общего числа больных с деменцией [18]. Существенная разница в выявляемости ДТЛ в последние 5 лет (в 2007–2012 гг. – 21 (2,31%), в 2012–2017 гг. – 68 (6,4%)) связана с открытием при РЦ в Ярославле кабинета деменции, активным проведением образовательных циклов по нарушениям памяти и повышением осведомленности врачей поликлинического звена в отношении данного нейродегенеративного заболевания.

В структуре других экстрапирамидных расстройств у пациентов РЦ ($n=4296$) был наиболее распространен эссенциальный тремор (76,11%), что ожидаемо, поскольку он занимает лидирующее место среди заболеваний экстрапирамидной системы и встречается в 2–3 раза чаще БП [15, 19]. Различные формы идиопатической несемейной дистонии (17,09%) занимали 3-е место после эссенциального тремора и БП, что согласуется с данными других исследований [20]. Среди фокальных гиперкинезов преобладали блефароспазм (32,8%) и цервикальная дистония (47,6%). Полученные результаты согласуются с данными о распространенности первичных дистоний в Европе, которая составляет 15,2 случая на 100 тыс. населения, причем 11,7 из них приходятся на фокальные формы [21, 22]. Блефароспазм в общей популяции диагностируется у 5 человек на 100 тыс., цервикальная дистония – у 1,2–5,7 [23].

Среднегодовые показатели первичной заболеваемости БП в Ярославле и Ярославской области за 2007–2017 гг. соответствуют средним значениям диапазона первичной заболеваемости БП в России (7,63–21,8 человек на 100 тыс. населения в год), представленного в стандартизированных оригинальных исследованиях последних лет [24, 25]. Значение среднегодового показателя первичной заболеваемости БП в Ярославской области (за исключением населения Ярославля) в 2012–2017 гг. было в 2 раза выше по сравнению с 2007–2012 гг., что обусловлено достоверным

увеличением числа диагностированных случаев БП в Ярославской области в течение последних 5 лет. Полученные результаты, наиболее вероятно, связаны с постепенным ростом информативности и настороженности врачей-неврологов области в отношении данной нозологии.

Распространенность БП на 2017 г. составила в Ярославле 138,14 случая на 100 тыс. населения, а по всей Ярославской области – 127,01. Полученные данные соответствуют показателям распространенности БП в России (30,0–139,9 человек на 100 тыс. населения) [3, 26].

Среди больных БП отмечено преобладание лиц женского пола с усилением этой тенденции в течение последних 5 лет. Соотношение мужчин и женщин, больных БП, составило 1:1,4. Полученные результаты не противоречат другим клинико-эпидемиологическим исследованиям паркинсонизма в России и, наиболее вероятно, обусловлены разницей в средней продолжительности жизни женщин и мужчин [17, 19].

В 2007–2012 гг. соотношение больных БП сельских и городских жителей составило 1:6,6, в 2012–2017 гг. – 1:3,8. Значимое преобладание больных БП, направленных из городов Ярославской области (82,89%), по сравнению с пациентами из сельской местности (17,1%) в обоих периодах обусловлено более высокой обращаемостью пациентов данной категории и большей осведомленностью неврологов городского поликлинического звена в отношении этой нозологии. В то же время отмечена тенденция к увеличению числа сельских пациентов в 2012–2017 гг. по сравнению с 2007–2012 гг.

До 50 лет паркинсонизм и БП встречаются относительно редко, но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут [27]. Большая часть пациентов с БП (71,34%) приходилась на возрастную группу 60–75 лет. Наименьшее число больных с БП (2,3% случаев) находилось в возрастном диапазоне до 50 лет. В 2012–2017 гг. выявлено относительно большее количество пациентов в возрасте 50–69 лет и достоверно меньшее число больных в возрасте 70–79 лет по сравнению с 2007–2012 гг. Таким образом, в последние 5 лет работы РЦ отмечается «омоложение» популяции больных БП.

Преобладание пациентов с БП в 1-й и 2-й стадиях (79,61% случаев) говорит о возможности достаточно ранней клинико-анамнестической диагностики БП и высокой настороженности ряда врачей-неврологов. Более того, в 2012–2017 гг. диагноз БП в 1-й стадии стал выставляться в 2,3 раза чаще (в 51,29% случаях), чем в 2007–2012 гг. Число больных БП в 3-й стадии в 2007–2012 гг. в 2 раза превышало количество пациентов, выявленных в 2012–2017 гг. Полученные результаты связаны с более ранней диагностикой данной категории больных в последние 5 лет работы РЦ, что обуславливает и более «молодой» возраст пациентов в 2012–2017 гг.

Наиболее часто встречалась смешанная форма БП (в 82,89% случаев). У большинства пациентов (67,8%) выявлена умеренная скорость прогрессирования БП.

В 2007–2012 гг. среди пациентов с БП превалировало число больных с предварительным диагнозом «сосудистый паркинсонизм» (72,97%), а БП подозревалась только у каждого 5-го пациента (19,03%). В 2012–2017 гг. предварительный диагноз совпадал с уточненным диагнозом БП в большин-

стве (84,04%) случаев, а диагноз «сосудистый паркинсонизм» неврологами поликлиник стал выставляться в 5,5 раза реже. Таким образом, в течение последних 5 лет работы РЦ неврологи на первичном приеме в подавляющем большинстве случаев у данной категории больных стали диагностировать БП.

В 2012–2017 гг. большее число пациентов с БП стали получать в качестве моно- или комбинированной терапии агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы NMDA-рецепторов, ингибиторы МАО-В и ингибиторы КОМТ, что соответствует современным рекомендациям по ведению данной категории пациентов с учетом ценовой и льготной доступности различных групп лекарственных препаратов в Ярославле и Ярославской области [5, 28].

Таким образом, в последние 5 лет деятельности РЦ существенно возросла преемственность городских неврологов Ярославской области в активном выявлении и направлении пациентов в консультативный кабинет. Значимо меньше ошибок стали совершать врачи поликлинического звена в предварительных диагнозах, и достоверно чаще БП стала выявляться на более ранних стадиях.

Список литературы

- Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и проблема дженериков. *Нервные болезни* 2015; (1): 2–5.
- Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; (11): 100–106.
- Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12(3): 379–384.
- Курапин Е.В., Баранова Н.С. *Паркинсонизм (этиология, клиника, диагностика, лечение)*. Ярославль: Ремдер, 2016.
- Левин О.С. Как лечили болезнь Паркинсона в 2013 году. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2013; (3): 5–16.
- American Parkinson Disease Association. Early onset Parkinson's disease. <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/early-onset-parkinsons-disease> (13.06.2016).
- Кривонос О.В. Медико-социальные аспекты экстрапирамидных заболеваний – взгляд на проблему. *Неврологический журнал* 2010; 15(6): 47–49.
- Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 5: 427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427. PMID: 6067254.
- Федорова Н.В. Лечение и реабилитация больных паркинсонизмом. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1996.
- McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1996; 47: 1: 13–1124. PMID: 8909416.
- Gilman S. Multiple system atrophy. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998; 245–262.
- Litvan I., Bhatia K., Burn D.J. et al. SIC Task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467–486.
- Жученко Т.Д., Вейн А.М., Голубев В.Л. и др. Сосудистый паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998; 98(4): 62–65.
- Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
- Пизова Н.В., Быканова М.А., Курапин Е.В. и др. Паркинсонизм в Ярославской области: клинико-эпидемиологические аспекты и опыт работы специализированного кабинета. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011; 5(2): 18–23.
- Залылова З.А., Калашникова О.С., Абдулгалимова Д.М. Паркинсонизм в Республике Татарстан по данным работы республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева* 2011; 43(2): 92–96.
- Ковальчук А.Ю., Быканова М.А., Пизова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Паркинсона в Ярославле и Ярославской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 111(12): 74–76.

Результаты исследования подчеркивают необходимость продолжения работы кабинета помощи больным паркинсонизмом и другими экстрапирамидными расстройствами, проведения повторных обучающих курсов с вовлечением максимально возможного количества врачей неврологов, терапевтов, врачей общей практики с целью расширения диапазона лиц, потенциально контактирующих с пациентами с БП, а также необходимость повышения информированности населения Ярославской области – как городского, так и сельского.

Полученные показатели первичной заболеваемости и распространенности БП в Ярославле и Ярославской области не исключают целесообразность проведения сплошного эпидемиологического исследования пациентов с данной нозологией.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

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

References

- Illarioshkin S.N. [Parkinson's disease and the problem of generics]. *Nerвные болезни* 2015; (1): 2–5. (in Russ.).
- Seliverstov Yu.A., Illarioshkin S.N. [Prevalence and main methods of treatment of advanced stages of Parkinson's disease]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013; 11: 100–106. (in Russ.).
- Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. [Parkinson disease in Russia: prevalence and incidence (review)]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12(3): 379–384. (in Russ.).
- Kurapin E.V., Baranova N.S. *Parkinonizm (etiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye)* [Parkinsonism (etiology, clinic, diagnosis, treatment)]. Yaroslavl: Remder, 2016. (in Russ.).
- Levin O.S. [How to treat Parkinson's disease in 2013]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii* 2013; (3): 5–16. (in Russ.).
- American Parkinson Disease Association. Early onset Parkinson's disease. <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/early-onset-parkinsons-disease> (13.06.2016).
- Krivosos O.V. [Medico-social aspects of extrapyramidal diseases – a look at the problem]. *The Neurological Journal* 2010; 15(6): 47–49. (in Russ.).
- Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 5: 427–442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427. PMID: 6067254.
- Fedorova N.V. [Treatment and rehabilitation of patients with Parkinsonism]. Diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1996. (in Russ.).
- McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1996; 47: 1: 13–1124. PMID: 8909416.
- Gilman S. Multiple system atrophy. In: *Parkinson's disease and mov. disorders*. 3rd ed. Eds. J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Williams and Wilkins 1998; 245–262.
- Litvan I., Bhatia K., Burn D.J. et al. SIC Task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467–486.
- Zhuchenko T.D., Vein A.M., Golubev V.L. et al. [Vascular Parkinsonism]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1998; 98(4): 62–65. (in Russ.).
- Levin O.S. [Clinical-neuropsychological and neuroimaging aspects of differential diagnosis of Parkinsonism]. Diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2003. (in Russ.).
- Pizova N.V., Bykanova M.A., Kurapin E.V. et al. [Parkinsonism in the Yaroslavl region: clinico-epidemiological aspects and a working experience of a specialized center]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2011; 5(2): 18–23. (In Russ.).
- Zalyalova Z.A., Kalashnikova O.S., Abdulgaliimova D.M. [Parkinsonism in the Republic of Tatarstan according to the work of the Republican clinical and diagnostic center of extrapyramidal pathology and botulinum therapy]. *Neurologicheskij vestnik*. 2011; 43(2): 92–96. (In Russ.).
- Koval'chuk A.Yu., Bykanova M.A., Pizova N.V. et al. [Clinical and epidemiological aspects of Parkinson's disease in Yaroslavl and Yaroslavl region]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011; 111(12): 74–76. (In Russ.).
- Levin O.S. *Diagnostika i lecheniye dementsii v klinicheskoy praktike* [Diagnosis

18. Левин О.С. *Диагностика и лечение деменции в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
19. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2005; 10(5): 41–49.
20. Залаялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(3): 85–89.
21. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787–792. PMID: 11127535.
22. Risch N., de Leon D., Ozelius L. et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152–159. DOI: 10.1038/ng0295-152. PMID: 7719342.
23. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 9–14. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x. PMID: 20590802.
24. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Диагностическая надежность амбулаторного звена неврологической помощи пациентам с болезнью Паркинсона. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; 8(2): 513–517.
25. Раздорская В.В., Юдина Г.К., Воскресенская О.Н. Статистика амбулаторных случаев болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(9): 72–76. PMID: 23235417.
26. Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; (4): 59–64.
27. Докадина Л.В. Паркинсонизм: Клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на региональном уровне. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
28. Обухова А.В. Современная терапия болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014; (3): 80–84.
- and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (In Russ.).
19. Levin O.S., Dokadina L.V. [Epidemiologiya parkinsonizma i bolezni Parkinsona]. *The Neurological Journal* 2005; 10(5): 41–49. (In Russ.).
20. Zalyalova Z.A. [Current classifications of dystonias, treatment strategy]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013; 113(3): 85–89. (In Russ.).
21. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787–792. PMID: 11127535.
22. Risch N., de Leon D., Ozelius L. et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152–159. DOI: 10.1038/ng0295-152. PMID: 7719342.
23. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 9–14. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x. PMID: 20590802.
24. Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. [Diagnostic reliability of the outpatient unit of neurological care for patients with Parkinson's disease]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2012; 8(2): 513–517. (In Russ.).
25. Razdorskaya V.V., Iudina G.K., Voskresenskaia O.N. [Statistics of outpatient cases of Parkinson's disease]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; 112(9): 72–76. PMID: 23235417.25. (In Russ.).
26. Saproнова M.R., Shnyder N.A. [The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk)]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2014; (4): 59–64. (In Russ.).
27. Dokadina L.V. [Parkinsonizm: Clinical-epidemiological aspects and the state of outpatient care at the regional level]. Avtoref. dis. ... cand. med. nauk. Moscow; 2004. (In Russ.).
28. Obukhova A.V. [Modern therapy of Parkinson's disease]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2014; (3): 80–84. (In Russ.).

Информация об авторах: Курапин Е.В. – к.м.н., доц., невролог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия; Быканова Мария Андреевна – к.м.н., асс. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, e-mail: privase@mail.ru; Трофимова Н.В. – невролог ГБУЗ ЯО «Переславская ЦРБ», Переславль, Россия.

Information about the authors: Eugeny V. Kurapin, PhD, associate professor, neurologist, Yaroslavl Regional Clinical Hospital; Yaroslavl, Russia; Maria A. Bykanova, PhD, assistant, Department of diseases of nervous system with clinical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University. 150000, Russia, Yaroslavl, Revolyutsyonnaya str., 5. E-mail: privase@mail.ru; Natalya V. Trofimova – neurologist, Pereslavl Central Regional Hospital, Pereslavl, Russia.

Диагностика и лечение травматической невропатии тройничного нерва

М.М. Танащян¹, М.Ю. Максимова¹, П.А. Федин¹, О.В. Лагода¹, Э.М. Мусаева²

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

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель исследования. Изучение клинко-нейрофизиологических особенностей и возможностей терапии травматической невропатии тройничного нерва, возникающей в результате ортогнатических операций.

Материалы и методы. Пациентам (n=24; возраст 23–56 лет), перенесшим ортогнатические операции, в сроки не более 1 мес с момента вмешательства проводили лечебную ритмическую магнитную стимуляцию. Сила стимула составляла 1–1,5 Тл, частота подачи импульса – 1 Гц; время процедуры – 15–20 мин ежедневно, курс лечения – 10 дней. Регистрировали акустические стволовые и тригеминальные вызванные потенциалы.

Результаты. В клинической картине постоперационных невропатий тройничного нерва преобладают чувствительные нарушения различной выраженности, при этом триггерные зоны на лице и в полости рта не определяются. Болезненность точек выхода ветвей тройничного нерва отмечена во 2-й, 3-й, а также во всех трех ветвях тройничного нерва. При исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов выявлены изменения на медулло-понтинном уровне, более выраженные с одной стороны (чаще справа), укорочения латентных периодов трех пиков, увеличения амплитуд I–III–V пиков с двух сторон, слияние II–III пиков, преимущественно с одной стороны. Уменьшение латентности и увеличение амплитуды компонентов тригеминальных вызванных потенциалов свидетельствуют о нарушении функции тригеминальной системы с двух сторон. Клинический эффект в виде выраженного уменьшения чувствительных нарушений после курса ритмической магнитной стимуляции наблюдался у 83% пациентов, при этом отмечено определенное «запаздывание» улучшения нейрофизиологических показателей.

Заключение. Клинко-нейрофизиологическая диссоциация после курса ритмической магнитной стимуляции может объясняться коротким курсом стимуляции и неполным восстановлением функции структур, участвующих в проведении импульса, а также отсутствием адекватной медикаментозной поддержки.

Ключевые слова: невропатия тройничного нерва, акустические стволовые вызванные потенциалы, тригеминальные вызванные потенциалы, ортогнатические операции.

Для цитирования: Танащян М.М., Максимова М.Ю., Федин П.А., Лагода О.В., Мусаева Э.М. Диагностика и лечение травматической невропатии тройничного нерва. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 22–26.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.3

Diagnosis and management of traumatic neuropathy

Marine M. Tanashyan¹, Marina Yu. Maximova¹, Pavel A. Fedin¹, Olga V. Lagoda¹, Elvira M. Musaeva²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Introduction. Traumatic trigeminal neuropathy in neurological practice occurs relatively rarely.

Objectives. To study clinical and neurophysiological features of traumatic trigeminal neuropathy caused by orthognathic surgeries.

Materials and methods. Patients (n=24; aged 23–56 years) undergone orthognathic surgery, in short-term postoperative period (no more than 1 month since the surgery) received a therapeutic course of rhythmic magnetic stimulation. Stimulation pulse was 1–1.5 T, pulsing frequency 1 Hz, duration of the treatment 15–20 minutes daily, the course of treatment 10 days. Acoustic brainstem and trigeminal evoked potentials were recorded.

Results. The clinical picture of post-operative trigeminal neuropathy is dominated by hypoesthesia of varying severity, and the trigger zone of the face and in the mouth are not determined. Tenderness of trigeminal nerve exit point was observed in 2nd, 3rd as well as in all three branches of the trigeminal nerve. In the study of acoustic brainstem evoked potentials there were identified changes at the medulla-pontine level more evident on one side (usually on the right), shortening of the latent periods of three peaks, I–III–V peaks amplitudes increase on both sides, and confluence of II–III peaks, mostly on one side. Reduction of latency and increase of amplitude of trigeminal evoked potentials components indicate dysfunction of the trigeminal system on both sides. Clinical effect expressed in improvement of sensitive disturbanses after the course of rhythmic magnetic stimulation was observed in 83% of patients; at the same time there was observed some delay of improvement of neurophysiological symptoms.

Conclusion. Clinical-neurophysiological disassociation after the course of rhythmic magnetic stimulation can be explained by the short term of the course, incomplete recovery of functions of the structures involved in the stimuli conduction, as well as by the lack of adequate medical support.

Keywords: neuropathy of the trigeminal nerve, acoustic stem evoked potentials, trigeminal evoked potentials, orthognathic surgery.

For citation: Tanashyan M.M., Maximova M.Yu., Fedin P.A., Lagoda O.V., Musaeva E.M. [Diagnosis and management of traumatic neuropathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 22–26 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.3

Введение

Врожденные аномалии и деформации челюстей составляют около 4,5% болезней челюстно-лицевой области [1–3]. Задача челюстно-лицевой реконструктивной хирургии – коррекция функциональных и эстетических нарушений, возникающих в результате костной деформации челюстно-лицевой области [4]. Косметологические и лечебно-хирургические операции в области лица нередко сопровождаются послеоперационными осложнениями, в ряде случаев неврологическими. Анатомические, функциональные и эстетические изменения при деформации лицевого черепа часто влияют на эмоциональное состояние и поведение больного в обществе, ухудшают качество его жизни.

Одним из осложнений после ортогнатических операций является травматическая невропатия тройничного (нижнего альвеолярного) нерва (ТН), возникающая в результате повреждения мягких тканей и костей лицевого черепа [5]. Наиболее часто встречается невропатия III ветви ТН, что связано с особенностями анатомического расположения ТН, делающим его легкодоступным для повреждения при ортогнатическом хирургическом вмешательстве. ТН осуществляет иннервацию десен и зубов нижней челюсти, щеки, слизистой оболочки полости рта, кожи подбородка, поднижнечелюстной и подъязычной слюнных желез, жевательных мышц. ТН может повредиться при переломах нижней челюсти, дентальной имплантации, костной пластике, ортогнатических операциях (в частности, при проведении сагиттальной плоскостной остеотомии на нижней челюсти), во время удаления третьего моляра [4, 6–8]. В послеоперационном периоде у пациентов часто возникает полное или частичное онемение в области подбородка и нижней губы, а также в области зубов нижней челюсти. Чувствительность в области подбородка и нижней губы после остеотомии нижней челюсти нарушается в 16,2% случаев [1, 9, 10].

Объективным и достаточно чувствительным методом для раннего выявления нейрогенных нарушений, лежащих в основе сенсорных расстройств в области лица, является нейрофизиологическое обследование.

В отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь отдельные публикации, посвященные диагностике, профилактике и лечению посттравматической невропатии ТН. Недостаточно сведений о патофизиологических механизмах развития заболевания, определяющих его клиническую картину и состояние больного.

Разработка алгоритма восстановления проводимости ТН является актуальной проблемой в челюстно-лицевой хирургии и нейростоматологии. Наряду с лекарственной терапией важное место в улучшении функционального состояния черепных нервов занимают физиотерапевтические методы лечения. Особая роль в лечении невропатий отводится магнитной стимуляции (МС), одной из разновидностей которой является МС импульсами высокой интенсивности, в частности, транскраниальная МС. Существуют два типа МС: одиночными стимулами и ритмическая (рМС). При рМС серия стимулов определенной частоты (в секунду) индуцирует магнитное поле, которое может вызывать тормозящий или возбуждающий эффект [11].

Цель исследования – изучение клинико-нейрофизиологических особенностей травматической невропатии ТН, возникающей в результате ортогнатических операций.

Материалы и методы

В исследование было включено 24 больных (16 женщин, 8 мужчин) в возрасте 23–56 лет (средний возраст – $32,2 \pm 12,4$ лет), перенесших различные ортогнатические операции не более 1 мес назад. У всех пациентов были жалобы на нарушение чувствительности в области нижней губы, подбородка, нижней челюсти с двух сторон. После совместного осмотра стоматолога и невролога была диагностирована посттравматическая невропатия ТН.

Нейрофизиологическое исследование проводили на приборе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия), регистрировали вызванные потенциалы (ВП) – акустические стволовые ВП (АСВП) и тригеминальные ВП (ТВВП) [12].

Для лечебной рМС использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС» («Нейрософт, Россия) с круглой катушкой (койлом). Наружный край койла располагали в области нижней челюсти, соответствующей области онемения. Процедуры проводили ежедневно в течение 10 дней по 15–20 мин, сила стимула – 1–1,5 Тл, частота подачи импульса – 1 Гц.

Пациенты не принимали лекарственных препараты, ускоряющие репаративные процессы и улучшающие функциональное состояние нервной системы.

Результаты исследования

У всех обратившихся за медицинской помощью пациентов имели место припухлость и отек мягких тканей лица в области операции, болезненность при пальпации нижней челюсти. При неврологическом осмотре отмечалось онемение в зубах нижней челюсти, нижней губе и в области подбородка. Триггерные зоны на лице и в полости рта не определялись. Туалет полости рта, прием пищи, т.е. механическое раздражение зубов, как правило, провоцировали болевые ощущения. Болезненность точек выхода ветвей ТН отмечена как только во II или в III ветвях (в 17 случаях), так и во всех трех ветвях ТН (в 7 случаях). Нарушения чувствительности различной выраженности имели вид гипестезии, гипестезии с участками анестезии или гиперестезии на деснах нижней челюсти, слизистой оболочки рта, кожи нижней губы, подбородка и нижней челюсти.

После курса рМС клинический эффект в виде выраженного уменьшения чувствительных нарушений отмечен у 20 пациентов. В 2 случаях динамики не было, еще в 2 случаях парестезии в области лица усилились.

При исследовании АСВП до лечения выявлены изменения на медулло-понтинном уровне, более выраженные с одной стороны (чаще справа). Кроме того, выявлены укорочение латентных периодов трех пиков, увеличение амплитуд I–III–V пиков с 2 сторон, слияние II–III пиков, преимущественно с одной стороны (табл. 1).

Дисфункция слуховых структур на медулло-понтинном уровне свидетельствует в пользу хронического течения процесса. Изменения АСВП в виде укорочения латентностей III пика и повышения амплитуд основных пиков указывают на повышенную возбудимость неспецифических структур ствола мозга.

При рассмотрении динамики нейрофизиологических показателей выявлено, что после 10-дневного курса рМС

Таблица 1. Параметры АСВП до и после лечения (медиана)

Table 1. Parameters of acoustical stem-evoked potentials before and after treatment (median)

Группа / Group	Латентный период, мс / Latent period, msec			Межпиковый интервал, мс / Interpeak interval, msec			Амплитуда, мкВ / Range, μ V			
	I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V	
Норма / Norm	1,7 \pm 0,1	3,9 \pm 0,2	5,7 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2	0,3 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,4 \pm 0,2	
Стимуляция левого уха / Stimulation of the left ear	до рМС / before RMS	1,7	3,7	5,6	2,0	2,0	3,9	0,3	0,3	0,6
	после рМС / after RMS	1,5	3,5	5,4	1,9	1,8	3,8	0,4	0,3	0,5
Стимуляция правого уха / Stimulation of the right ear	до рМС / before RMS	1,5	3,4	5,2	1,9	2,0	3,8	0,4	0,3	0,6
	после рМС / after RMS	1,4	3,4	5,3	1,9	1,8	3,8	0,3	0,2	0,5

Примечание: I, III, V – пики.

Note: I, III, V – peaks. RMS – rhythmic magnetic stimulation

Таблица 2. Параметры ТВП до и после лечения (медиана параметра)

Table 2. Parametres of trigeminal induced potentials before and after treatment (median of the parameter)

Группа / Group	Порог, мА / Threshold, mA	Компоненты ТВП, мс / Components of potentials, msec			Амплитуда, мкВ / Range, μ V		
		P1	N1	P2	P1-N1	N1-P2	
Норма / Norm	5,7	19,2	33,0	49,0	1,9	1,9	
Стимуляция слева / Stimulation left-sided	до рМС / before RMS	5,2	19,8	30,3	40,0	2,6	2,8
	после рМС / after RMS	5,1	18,3	27,5	37,5	2,1	1,6
Стимуляция справа / Stimulation right-sided	до рМС / before RMS	5,0	20,7	30,5	42,0	2,4	1,8
	после рМС / after RMS	5,0	20,2	30,3	42,5	2,0	1,9

в среднем по группе уменьшился межпиковый интервал III–V с двух сторон. Это может свидетельствовать об устойчивом раздражении стволовых структур на уровне моста мозга. Уменьшение амплитуды III пика также отражает сохраняющуюся дисфункцию стволовых структур мозга.

Пороговые показатели ТВП в целом по группе находились в пределах нормы, были симметричны, однако латентность компонентов N1 и P2 уменьшилась, а также увеличилась амплитуда P1–N1 с обеих сторон, что характеризует гиперсинхронный тип ТВП (табл. 2). Выявленные изменения свидетельствуют о билатеральном нарушении функции тригеминальной системы.

После курса рМС не обнаружено существенных изменений ТВП. Отмечено лишь незначительное снижение амплитуды пиков P1–N1, что может косвенно указывать на заинтересованность центрального звена тригеминальной системы, показатели которой стремятся к нормальным значениям (до лечения – 2,62 \pm 0,5 мкВ, после рМС – 2,4 \pm 2,1 мкВ при норме 1,8 мкВ).

Обсуждение

Основными причинами травматических невропатий при ортогнатических операциях являются механическое по-

вреждение ТН при перемещении челюстей в сагиттальной плоскости, а также повреждение или пересечение ствола нерва хирургическими инструментами во время операции.

В ходе исследования выявлены клинико-нейрофизиологические характеристики невропатии ТН, возникшей в результате ортогнатических операций. В клинической картине преобладают чувствительные нарушения различной выраженности. Особенностью данных видов невропатий является отсутствие триггерных зон на лице и в полости рта. Болезненность точек выхода ветвей ТН отмечалась нередко во всех его трех ветвях, что объясняется тесной взаимосвязью периферических ветвей.

Нейрофизиологические изменения параметров АСВП и ТВП в виде укорочения латентностей пиков и увеличения амплитуды ряда компонентов с двух сторон в сочетании с клинической симптоматикой свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс периферических и центральных структур тригеминальной системы и ствола мозга.

Наиболее важными нейрофизиологическими эффектами рМС являются стимуляция процессов торможения в области коркового представительства чувствительного анализатора, повышение порога болевой чувствительности,

усиление активности нисходящих контролирующих боль систем, антидепрессивный эффект, усиление потока импульсов по толстым миелинизированным волокнам ТН. При различных видах невралгий (в том числе черепных нервов) травматического, компрессионного, ишемического, токсического генеза рМС оказывает положительный клинический эффект как при миело-, так и при аксонопатиях. Терапевтический клинический эффект рМС импульсами высокой интенсивности обусловлен максимальной пороговой чувствительностью нервных структур к этому воздействию, которое блокирует афферентную импульсацию из очага повреждения, вызывает увеличение локального кровотока, способствует уменьшению воспаления, отека, оказывает трофическое влияние. Больные отмечали улучшение в виде выраженного уменьшения чувствительных нарушений уже с первых сеансов рМС.

Список литературы

1. Agbaje J.O., Salem A.S., Lambrichts I. et al. Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 447–451. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.11.010. PMID: 25496848.
2. Politis C., Lambrichts I., Agbaje J.O. Neuropathic pain after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: e102–e107. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.08.001. PMID: 24120908.
3. Robert R.C., Bacchetti P., Pogrel M.A. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 732–735. DOI: 10.1016/j.joms.2005.02.006. PMID: 15944965.
4. Wijbenga J.G., Verlinden C.R., Jansma J. et al. Long-lasting neurosensory disturbance following advancement of the retrognathic mandible: distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 719–725. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.03.714. PMID: 19394196.
5. Politis C., Sun Y., Lambrichts I., Agbaje J.O. Self-reported hypoesthesia of the lower lip after sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 823–829. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.03.020. PMID: 23639585.
6. Yoshioka I., Tanaka T., Khanal A. et al. Relationship between inferior alveolar nerve canal position at mandibular second molar in patients with prognathism and possible occurrence of neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 3022–3027. DOI: 10.1016/j.joms.2009.09.046. PMID: 20739116.
7. Yamauchi K., Takahashi T., Kaneuji T. et al. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 70: 401–406. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.040. PMID: 21549489.
8. Bagheri S.C., Meyer R.A., Khan H.A., Steed M.B. Microsurgical repair of peripheral trigeminal nerve injuries from maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1791–1799. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.115. PMID: 19686912.
9. D'Agostino A., Trevisiol L., Gugole F. et al. Complications of orthognathic surgery: the inferior alveolar nerve. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 1189–1195. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e1b5ff. PMID: 20613608.
10. Degala S., Shetty S.K., Bhanumathi M. Evaluation of neurosensory disturbance following orthognathic surgery: a prospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14: 24–31. DOI: 10.1007/s12663-013-0577-5. PMID: 25729223.
11. Пономаренко Г.Н. *Электроманнитерапия и светолечение*. СПб.: Мир и семья-95; 1995: 248 с.
12. Максимова М.Ю., Федин П.А., Суанова Е.Т., Тюрников В.М. Нейрофизиологические особенности атипичной лицевой боли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(3): 9–16.

Вместе с тем некоторое «запаздывание» улучшения и нормализации изучаемых нейрофизиологических показателей, по сути, клинко-нейрофизиологическая диссоциация после курса лечения рМС, может, на наш взгляд, объясняться недостаточным, коротким курсом стимуляции (всего 10 процедур) и неполным восстановлением функции структур, участвующих в проведении импульса. Несомненно, что успеху восстановления нарушенных функций может способствовать и комплексная медикаментозная терапия невралгий, которая у представленных пациентов не проводилась.

Понимание клинко-нейрофизиологических особенностей формирования патологического процесса после ортогнатических операций, а также поиск факторов хронизации этого состояния будут способствовать развитию новых возможностей в ранней диагностике и последующем лечении больных с данной патологией.

References

1. Agbaje J.O., Salem A.S., Lambrichts I. et al. Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 447–451. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.11.010. PMID: 25496848.
2. Politis C., Lambrichts I., Agbaje J.O. Neuropathic pain after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: e102–e107. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.08.001. PMID: 24120908.
3. Robert R.C., Bacchetti P., Pogrel M.A. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 732–735. DOI: 10.1016/j.joms.2005.02.006. PMID: 15944965.
4. Wijbenga J.G., Verlinden C.R., Jansma J. et al. Long-lasting neurosensory disturbance following advancement of the retrognathic mandible: distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 719–725. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.03.714. PMID: 19394196.
5. Politis C., Sun Y., Lambrichts I., Agbaje J.O. Self-reported hypoesthesia of the lower lip after sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 823–829. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.03.020. PMID: 23639585.
6. Yoshioka I., Tanaka T., Khanal A. et al. Relationship between inferior alveolar nerve canal position at mandibular second molar in patients with prognathism and possible occurrence of neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 3022–3027. DOI: 10.1016/j.joms.2009.09.046. PMID: 20739116.
7. Yamauchi K., Takahashi T., Kaneuji T. et al. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 70: 401–406. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.040. PMID: 21549489.
8. Bagheri S.C., Meyer R.A., Khan H.A., Steed M.B. Microsurgical repair of peripheral trigeminal nerve injuries from maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1791–1799. DOI: 10.1016/j.joms.2009.04.115. PMID: 19686912.
9. D'Agostino A., Trevisiol L., Gugole F. et al. Complications of orthognathic surgery: the inferior alveolar nerve. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 1189–1195. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e1b5ff. PMID: 20613608.
10. Degala S., Shetty S.K., Bhanumathi M. Evaluation of neurosensory disturbance following orthognathic surgery: a prospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14: 24–31. DOI: 10.1007/s12663-013-0577-5. PMID: 25729223.
11. Ponomarenko G.N. *Elektromagnitoterapiya i svetolecheniye* [Electromagnetotherapy and phototherapy]. St. Petersburg: Mir i sem'ya-95; 1995: 248 p. (In Russ.).
12. Maksimova M.Yu., Fedin P.A., Suanova E.T., Tyurnikov V.M. [Neurophysiological features of atypical facial pain]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2013; 7(3): 9–16. (In Russ.).

Информация об авторах: Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru;
Максимова М.Ю. – д.м.н., проф., рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Федин П.А. – к.м.н., в.н.с. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Лагода О.В. – к.м.н., ст.н.с. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Мусаева Э.М. – асп. каф. челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии МЦ ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия.

Information about the authors: Marine M. Tanashyan, D.Sci (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific Research Work, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. E-mail: m_tanashyan2004@mail.ru;
Marina Yu. Maksimova, D.Sci (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Pavel A. Fedin, PhD, leading researcher, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Olga V. Lagoda, PhD, senior researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Elvira M. Musaeva, PhD student, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Medical institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией

Я.В. Горина¹, О.Л. Лопатина¹, Ю.К. Комлева¹, А.И. Черных², А.Б. Салмина¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Введение. Ранняя активация врожденного иммунного ответа как компенсаторного механизма может привести к патологическому повреждению сосудов и их дисфункции, когнитивному снижению и нарушению церебральной микроциркуляции, тем самым создавая условия для возникновения возрастных нейродегенеративных заболеваний. Важная роль отводится инфламасомам NLRP3 – триггерам воспалительного процесса при возрастных хронических нейродегенеративных заболеваниях.

Цель исследования. Изучение развития социальных и когнитивных нарушений у стареющих NLRP3-нокаутных животных.

Материалы и методы. Опытная группа – NLRP3-нокаутные (NLRP3^{-/-}) мыши-самцы линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ в возрасте 12 мес (n=10); контрольная группа – мыши-самцы линии C57BL/6×SJL в возрасте 12 мес (n=10). Нейроповеденческое тестирование: тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «черно-белая камера», трехкамерный социальный, социальный пятипопыточный.

Результаты. В тесте «открытое поле» при появлении социального объекта мыши NLRP3^{-/-} меньше времени проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 (p=0,013). В тесте «черно-белая камера» мыши NLRP3^{-/-} больше времени проводили в черной камере по сравнению с мышами линии C57BL/6 (p=0,037). В трехкамерном социальном тесте у мышей NLRP3^{-/-} время, проведенное с новым и с уже знакомым социальным объектом, не различалось (p=0,885). В социальном пятипопыточном тесте у мышей NLRP3^{-/-} не выявлено снижения заинтересованности особью противоположного пола при сравнении 1-й и 4-й попыток.

Заключение. У мышей NLRP3^{-/-} повышен уровень тревожности и заторможенности, нарушено запоминание, выявлены деструктивные изменения в области социальных контактов и взаимодействий. Это свидетельствует о расстройстве в сфере эмоционального поведения, а также социальной памяти.

Ключевые слова: мыши NLRP3^{-/-}, поведение, цереброваскулярное воспаление, память.

Для цитирования: Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Черных А.И., Салмина А.Б. Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 27–32.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.4

The role of neuroinflammation in cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent neurodegeneration

Yana V. Gorina¹, Olga L. Lopatina¹, Yuliya K. Komleva¹, Anatolii I. Chernikh², Alla B. Salmina¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Early activation of the innate immune response as a compensatory mechanism can lead to the damage of vessels and their dysfunction. This enables the development and progression of cognitive dysfunction, alteration of cerebral microcirculation, thus makes the onset of age-related neurodegenerative diseases possible. Inflammasomes of NLRP3 play the important role as far as they are triggers of the inflammatory process in age-related chronic neurodegenerative diseases.

Objectives. To study the development of social and cognitive impairments in aging NLRP3 knockout animals.

Material and methods. The experimental group was NLRP3 knockout (NLRP3^{-/-}) male mice of the line B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ aged 12 months (n=10); control group – C57BL/6×SJL male mice aged 12 months (n=10). Neurobehavioral testing: “open field” test, “X-maze” test, “light-dark box”, three-chamber social test, and “five-trial social memory” test.

Results. In the “open field” test, when the social object appeared, NLRP3^{-/-} animals spent less time at the center of the field I in comparison with the animals of the C57BL/6 line (p=0.013). NLRP3^{-/-} animals spent more time in the black chamber compared to the animals in the control group (p=0.037) in the “light-dark box” test. In the “three-chamber social” test NLRP3^{-/-} animals spent the same time both with the new and the already familiar social object (p=0.885). In the “five-trial social memory” test NLRP3^{-/-} animals did not demonstrate reduction of interest towards individuals of the opposite sex in the fourth attempt compared to the first attempt.

Conclusion. NLRP3^{-/-} mice have the increased levels of anxiety and inhibition, disruption of memory, and destructive changes in the field of social contacts and interactions. This indicates a disorder in the sphere of emotional behavior, as well as social memory.

Keywords: NLRP3-mice, behavior, cerebrovascular inflammation, memory.

For citation: Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Komleva Yu.K., Chernikh A.I., Salmina A.B. [The role of neuroinflammation in the implementation of cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent neurodegeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 27–32 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.4

Введение

Старение является существенным фактором риска развития множественных хронических заболеваний, таких как диабет, атеросклероз, деменция, артрит и рак [1].

Несмотря на значительное количество клинических данных [1, 2], свидетельствующих о связи между воспалением и дегенеративными расстройствами у пожилых людей, специфические молекулы-маркеры иммунной системы, которые связывают системное воспаление и старение, остаются неясными.

Нейровоспалительные реакции при болезни Альцгеймера (БА) представляют собой сложный патологический процесс, механизм которого недостаточно изучен как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Нейропатологически БА характеризуется такими специфическими проявлениями, как внеклеточное осаждение β-амилоида в сенильных бляшках, внутриклеточная агрегация гиперфосфорилированного τ-белка с последующим формированием нейрофибриллярных клубков, дисфункция нейронов и их гибель [3]. Нейровоспаление вносит существенный вклад в патогенез БА [4]. В частности, повышенная экспрессия молекул-маркеров врожденного и приобретенного иммунитета выявлена как у животных, так и в мозге пациентов с БА [5, 6].

В последнее время все большее внимание ученых привлекает активация и вклад инфламмасом NLRP3 [7], являющихся уникальными белковыми комплексами в системе врожденного иммунитета и активирующихся в ответ на эндогенные метаболические нарушения [8], в патогенез БА. Так, в ткани головного мозга пациентов с БА выявлено повышение уровня IL-18, IL-1β и каспазы-1, что связано с активацией инфламмасом NLRP3 [9].

Инфламматомы NLRP3 могут быть активированы и немикробными молекулярными агентами, такими как жирные кислоты, свободный холестерин, мочевая кислота, АТФ и др. При этом концентрация этих агентов повышается в процессе старения, что может вызвать запуск воспалительной реакции за счет действия NLRP3 [10, 11].

Также важно отметить, что результаты последних исследований позволяют выдвинуть предположение о важной роли нарушения церебральной сосудистой микроциркуляции, ассоциированной с нейровоспалением, в патогенезе БА [12–14].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что сосудистые факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет и атеросклероз, оказывают значительное влияние на прогрессирование БА, однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи данных патологических процессов, остаются неясными [15]. Одним из возможных объяснений является то, что цереброваскулярное повреждение, вызванное этими заболеваниями, может повлиять на когнитивную функцию [16]. Так, в исследованиях на животных с генетической моделью БА выявлено, что цереброваскулярное воспаление оказывает значительное влияние на развитие характерных патологических процессов в мозге и когнитивной дисфункции [17].

Установлено, что выключение одного из компонентов NLRP3-пути приводит к снижению отложения β-амилоида, способствует преобразованию микроглиальных клеток в фагоцитарный и противовоспалительный фенотип и, кроме того, улучшает когнитивные функции у животных [18].

Цель настоящего исследования – изучение развития социальных и когнитивных нарушений у стареющих NLRP3-нокаутных мышей.

Материалы и методы

Опытную группу составили NLRP3-нокаутные мыши-самцы линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ в возрасте 12 мес (n=10); контрольную группу – мыши-самцы линии C57BL/6 в возрасте 12 мес (n=10); мыши получены из «The Jackson Laboratory» (США). Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре 21±1°C и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь.

Исследования на животных проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества 2010/63/ЕС. Эксперименты проводили после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Двигательную активность и эмоциональную реакцию исследовали в тесте «открытое поле» в условиях стресса при помещении животного в специальную арену округлой формы [19]. Тестирование осуществляли согласно методике [20] и оценивали время, проведенное в наружной и внутренней зонах, количество входов во внутреннюю зону «открытого поля».

Тест «*приподнятый крестообразный лабиринт*» использовали для оценки степени тревожности при помещении животного в лабиринт [21]: перпендикулярно расположенные на высоте 1 м друг относительно друга два открытых и два закрытых рукава. В ходе сессии регистрировали следующие показатели: время пребывания в закрытых и открытых рукавах, количество входов в закрытые и открытые рукава, длительность нахождения в центре.

Тест «*черно-белая камера*» позволяет изучить эмоциональную реакцию (тревога, депрессия) [22] при помещении животного в ящик, состоящий из светлого и темного блоков, разделенных перегородкой. В ходе сессии регистрировали время нахождения в светлом и темном отсеках, число входов в темный отсек.

С помощью *трехкамерного социального теста* изучали социальную память и социальное взаимодействие [23] при помещении животного в ящик, состоящий из двух боковых и одной центральной камер с переходами между отсеками. На 1-м этапе тестирования в две боковые камеры устанавливали несоциальные объекты (цилиндры); на 2-м этапе в левую камеру помещали социальный объект 1 (цилиндр с мышью-самкой линии CD1 в возрасте 4 мес); на 3-м этапе в правую камеру помещали социальный объект 2 (цилиндр с мышью-самкой линии CD1 в возрасте 4 мес). Длительность каждого этапа составляла 10 мин. На каждом этапе тестирования фиксировали время нахождения в правой, левой и центральной камерах, количество входов в левую и правую камеры, время нахождения около социальных объектов 1 и 2, количество входов в зону нахождения социальных объектов 1 и 2.

Социальный пятипопыточный тест [20] использовали для изучения способности животных к социальному распознаванию новой особи [24]. Социальное взаимодействие оценивали по времени следования «голова–хвост».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statplus Professional» методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты

В тесте «*открытое поле*» на первом этапе тестирования время, проведенное в наружной части поля, у мышей NLRP3^{-/-} ($481,64 \pm 4,40$ с) и животных контрольной группы ($482,82 \pm 15,13$ с) статистически значимо не различалось. Однако при появлении несоциального объекта мыши NLRP3^{-/-} меньше времени ($268,48 \pm 36,02$ с) проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 ($371,96 \pm 13,49$ с; $p=0,006$), что указывало на проявление тревоги у мышей NLRP3^{-/-} при появлении несоциального объекта. Аналогичная ситуация наблюдалась при появлении социального объекта: мыши NLRP3^{-/-} меньше времени ($281,70 \pm 4,85$ с) проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 ($330,49 \pm 16,74$ с; $p=0,013$). В совокупности это указывало на проявление тревоги в процессе у стареющих мышей NLRP3^{-/-} при появлении как несоциального, так и социального объекта.

В тесте «*приподнятый крестообразный лабиринт*» мыши NLRP3^{-/-} меньше времени проводили в закрытых рукавах ($370,81 \pm 24,04$ с) по сравнению с контрольной группой ($491,22 \pm 20,88$ с; $p=0,002$). Вместе с тем мыши NLRP3^{-/-} больше времени замирали, находясь в открытых рукавах ($33,63 \pm 5,02$ с), по сравнению с контрольной группой ($6,92 \pm 4,39$ с; $p=0,002$), что может свидетельствовать о проявлении тревожности у стареющих мышей NLRP3^{-/-}.

Анализ результатов теста «*черно-белая камера*» показал, что мыши NLRP3^{-/-} больше времени проводили в черной камере ($391,85 \pm 15,38$ с) по сравнению с животными контрольной группы ($346,64 \pm 10,99$ с; $p=0,037$), что указывало на более выраженное проявление тревожности у мышей NLRP3^{-/-} в процессе старения.

В *трехкамерном социальном тесте* установлено, что на первом этапе тестирования мыши NLRP3^{-/-} больше времени проводили в левой камере ($271,78 \pm 21,41$ с), чем в правой ($189,68 \pm 23,63$ с; $p=0,028$). Другая ситуация наблюдалась у животных контрольной группы: время, проведенное в правой (183,51 ± 24,56 с) и левой (188,26 ± 51,85 с) камерах, статистически значимо не различалось.

На втором этапе тестирования у мышей NLRP3^{-/-} время, проведенное в правой (222,98 ± 26,07 с) и левой (178,20 ± 22,65 с) камерах, статистически значимо не различалось, тогда как животные контрольной группы больше времени проводили в левой камере ($230,48 \pm 36,67$ с) с социальным объектом 1, чем в правой камере ($166,10 \pm 55,26$ с; $p=0,039$). Это свидетельствовало о распознавании, но об отсутствии интереса к появившемуся социальному объекту у стареющих мышей NLRP3^{-/-}.

На третьем этапе у мышей NLRP3^{-/-} время, проведенное в левой и правой камерах ($195,85 \pm 21,87$ и $205,50 \pm 39,10$ с соответственно), статистически значимо не различалось, тогда как животные контрольной группы больше времени проводили в правой камере, куда был помещен новый социальный объект 2, чем в левой камере ($242,05 \pm 76,79$ и $158,04 \pm 43,41$ с соответственно; $p \leq 0,010$). Важно отметить, что у мышей NLRP3^{-/-} время, проведенное в зоне с новым социальным объектом 2 в правой камере ($76,27 \pm 29,86$ с), статистически значимо не отличалось от времени в зоне с социальным объектом 1 в левой камере ($81,02 \pm 11,35$ с). При этом животные контрольной группы больше времени проводили в зоне с новым социальным объектом 2 в правой камере ($113,14 \pm 35,65$ с), чем в зоне с социальным объектом 1 в левой камере ($57,68 \pm 23,23$ с; $p=0,006$).

Таким образом, мыши NLRP3^{-/-} в возрасте 12 мес предпочитали взаимодействовать с уже знакомым, чем с новым социальным объектом. Это указывает на нарушение социальной памяти и, как следствие, затруднение в распознавании новой особи, проявляющееся в процессе старения.

Анализ результатов *социального пятипопыточного теста* показал, что у мышей NLRP3^{-/-} не выявлено статистически значимого снижения заинтересованности особью противоположного пола при сравнении 1-й ($37,86 \pm 4,60$ с) и 4-й попыток ($26,57 \pm 6,53$ с; рис. 1). Противоположная ситуация наблюдалась в контрольной группе: заинтересованность особью противоположного пола при сравнении 1-й ($41,80 \pm 2,52$ с) и 4-й попыток ($8,80 \pm 1,74$ с) снижалась ($p=0,017$).

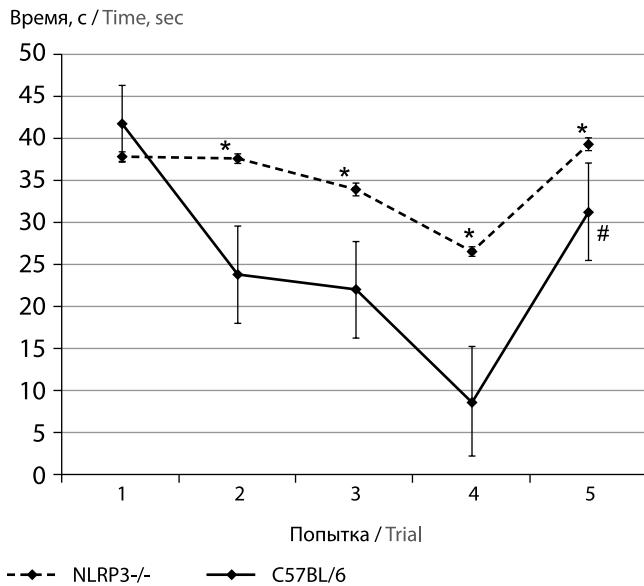


Рис. 1. Результаты нейроповеденческого тестирования «социальный пятипопыточный тест» мышей NLRP3-/-: время взаимодействия по принципу «голова–хвост»
* $p \leq 0,05$ по сравнению с мышами C57BL/6; # $p \leq 0,05$ по сравнению с 4-й попыткой

Fig. 1. Results of neurobehavioral testing – the “five-trial social memory test” in NLRP3-/- mice: interaction time based on the principle “head–tail”
* $p \leq 0,05$ in comparison with mice in C57BL/6 group, # $p \leq 0,05$ in comparison with 4th trial

При подсадке новой самки в 5-й попытке у мышей NLRP3-/- не наблюдалось статистически значимого повышения заинтересованности ($39,29 \pm 5,83$ с) по сравнению с 4-й попыткой, тогда как у животных контрольной группы в 5-й попытке выявлено увеличение заинтересованности ($31,30 \pm 2,38$ с) по сравнению с 4-й попыткой ($p < 0,001$) (рис. 1).

В совокупности у стареющих мышей NLRP3-/- отмечено нарушение процесса запоминания и, как следствие, распознавания новой особи, что указывает на расстройство социальной памяти.

Обсуждение

В настоящее время остается открытым вопрос о взаимосвязи старения и воспаления, активируемого инфламмасомами. Инфламмосы NLRP3 являются уникальными среди NLR-инфламмосом в системе врожденного иммунитета, поскольку чувствительны к действию широкого спектра структурно разнообразных патогенных агентов, способны к их быстрому распознаванию и уничтожению, а также вносят весомый вклад в патогенез таких хронических заболеваний, как БА, диабет, атеросклероз и др. [25–27]. При этом возраст является общим фактором в развитии всех перечисленных хронических заболеваний. Согласно «теории воспаления», старение физиологически или патологически может быть вызвано действием провоспалительных цитокинов, а также веществ, продуцируемых врожденной иммунной системой [28].

Долгое время мозг считался «иммунно-привилегированным» органом, изолированным от периферической иммунной системы [29]. Однако недавние исследования показали, что существует взаимосвязь между мозгом и перифериче-

ской иммунной системой, при этом важным коммуникационным путем служит гематоэнцефалический барьер [30].

В головном мозге пациентов с БА целостность гематоэнцефалического барьера нарушена вследствие накопления β -амилоида вдоль кровеносных сосудов мозга и связанного с этим воспаления сосудов, что приводит к проникновению в мозг периферических воспалительных маркеров, способствуя прогрессированию нейродегенерации [31, 32].

NLRP3 играет значимую роль в экспрессии белков плотных контактов и проницаемости эндотелиальной клетки, выступая в качестве мишени для развития нейрососудистой дисфункции [33]. Активация NLRP3 в процессе старения запускает каскад воспалительных реакций в различных органах и системах, что приводит к поражению тимуса, нарушению двигательной активности, памяти и познавательной деятельности, тогда как снижение уровня NLRP3 приводит к замедлению возрастных дегенеративных изменений [34].

У NLRP3-нокаутных мышей наблюдалось улучшение когнитивных функций и замедление развития нейродегенерации за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, препятствует отложению β -амилоида. Эти результаты свидетельствуют о роли NLRP3-инфламмосом в обучении, что реализуется через нейронные и сосудистые эффекты [18].

Одним из факторов, вызывающих снижение познавательной деятельности в процессе старения, является астроглиоз, развитию которого способствует IL-1 β [35]. При этом NLRP3 являются основным регулятором увеличения уровня каспазы-1 и IL-1 β . Снижение уровня NLRP3 препятствует развитию астроглиоза в гиппокампе. В то же время, как показал анализ экспрессии ряда генов, активация регуляторов врожденной иммунной системы, таких как комплемент и интерферон, у NLRP3-нокаутных мышей в процессе старения подавляется [34].

Таким образом, у NLRP3-нокаутных животных в процессе старения наблюдалось нарушение социальной памяти, а также повышенная тревожность в сочетании с заторможенностью, что указывало на расстройство в области эмоционального поведения.

Заключение

На основании анализа серии нейроповеденческих тестирований можно заключить, что у стареющих мышей NLRP3-/- выявлены следующие особенности поведения: повышение уровня тревожности и заторможенности, нарушения запоминания, деструктивные изменения в области социальных контактов и взаимодействий. Это может свидетельствовать о том, что ингибирование инфламмосом негативно сказывается на эмоциональной сфере и социальной памяти в процессе старения. Полученные результаты необходимы для расширения понимания взаимосвязи цереброваскулярных изменений и нейровоспаления в патогенезе БА и их влияния на когнитивные функции, что даст возможность для разработки альтернативного терапевтического подхода к лечению нейровоспаления при хронических нейродегенеративных заболеваниях альцгеймеровского типа.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).

Financial support. The study was funded by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-6240.2018.7).

Список литературы/References

- Green D.R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 2011; 333: 1109–1112. DOI: 10.1126/science.1201940. PMID: 21868666.
- Lumeng C.N., Liu J., Geletka L. et al. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. *J Immunol* 2011; 187: 6208–6216. DOI: 10.4049/jimmunol.1102188. PMID: 22075699.
- Venegas C., Heneka M.T. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2017; 101: 87–98. DOI: 10.1189/jlb.3MR0416-204R. PMID: 28049142.
- Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5. PMID: 25792098.
- Zotova E., Bharambe V., Cheaveau M. et al. Inflammatory components in human Alzheimer's disease and after active amyloid- β 42 immunization. *Brain J Neurol* 2013; 136: 2677–2696. DOI: 10.1093/brain/awt210. PMID: 23943781.
- Matarin M., Salih D.A., Yasvoina M. et al. A genome-wide gene-expression analysis and database in transgenic mice during development of amyloid or tau pathology. *Cell Rep* 2015; 10: 633–44. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.041. PMID: 25620700.
- Heneka M.T. Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2017; 27: 220–222. DOI: 10.1111/bpa.12483. PMID: 28019679.
- Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E., Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278–286. DOI: 10.1038/nature10759. PMID: 22258606.
- Ramanan V.K., Risacher S.L., Nho K. et al. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18 F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene *IL1RAP*. *Brain J Neurol* 2015; 138: 3076–3088. DOI: 10.1093/brain/awv231. PMID: 26268530.
- Youm Y.H., Kanneganti T.D., Vandanmagsar B. et al. The Nlrp3 inflammasome promotes age-related thymic demise and immunosenescence. *Cell Rep* 2012; 1: 56–68. DOI: 10.1016/j.celrep.2011.11.005. PMID: 22832107.
- Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179–88. DOI: 10.1038/nm.2279. PMID: 21217695.
- Yu D., Corbett B., Yan Y. et al. Early cerebrovascular inflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2942–2947. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.023. PMID: 22440674.
- Merlini M., Davalos D., Akassoglou K. *In vivo* imaging of the neurovascular unit in CNS disease. *Intravital* 2012; 1: 87–94. DOI: 10.4161/intv.22214. PMID: 25197615.
- Gallart-Palau X., Serra A., Lee B.S.T. et al. Brain ureido degenerative protein modifications are associated with neuroinflammation and proteinopathy in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 175. DOI: 10.1186/s12974-017-0946-y. PMID: 28865468.
- Sato N., Morishita R. Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 64. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00064. PMID: 24204343.
- Takeda S., Sato N., Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 171. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00171. PMID: 25120476.
- Takeda S., Sato N., Ikimura K. et al. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 2064–2070. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.010. PMID: 23561508.
- Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
- Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress* 2016; 6: 3–13. DOI: 10.1016/j.yynstr.2016.08.004. PMID: 28229104.
- Gorina Y.V., Komleva Y.K., Lopatina O.L. et al. [The battery of tests for behavioral phenotyping of aging animals in the experiment]. *Adv Gerontol* 2017; 30: 49–55. PMID: 28557390.
- Zhang M., Liu Y., Zhao M. et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *J Headache Pain* 2017; 18: 27. DOI: 10.1186/s10194-017-0736-z. PMID: 28224378.
- Bourin M. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: a perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 295–303. PMID: 26487810.
- Yang M., Silverman J.L., Crawley J.N. Automated three-chambered social approach task for mice. *Curr Protoc Neurosci* 2011; 8: 8.26. DOI: 10.1002/0471142301.ns0826s56. PMID: 21732314.
- Müller L., Weinert D. Individual recognition of social rank and social memory performance depends on a functional circadian system. *Behav Processes* 2016; 132: 85–93. DOI: 10.1016/j.beproc.2016.10.007. PMID: 27744087.
- Olsen I., Singhrao S.K. Inflammasome involvement in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 45–53. DOI: 10.3233/JAD-160197. PMID: 27314526.
- Rovira-Llopis S., Apostolova N., Bañuls C. et al. Mitochondria, the NLRP3 inflammasome, and sirtuins in type 2 diabetes: new therapeutic targets. *Antioxid Redox Signal* 2018. DOI: 10.1089/ars.2017.7313. PMID: 29256638.
- Karasawa T., Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Inflamm Regen* 2017; 37: 18. DOI: 10.1186/s41232-017-0050-9. PMID: 29259717.
- Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends* 2008; 2: 218–230. PMID: 20103932.
- Shrestha R., Millington O., Brewer J., Bushell T. Is central nervous system an immune-privileged site? *Kathmandu Univ Med J* 2013; 11:102–107. PMID: 23774427.
- Quan N., Banks W.A. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727–735. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.05.005. PMID: 17604598.
- Kinnecom C., Lev M.H., Wendell L. et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411–1416. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260066.98681.2e. PMID: 17452586.
- Koyama A., O'Brien J., Weuve J. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 433–440. DOI: 10.1093/gerona/gls187. PMID: 22982688.
- Yang F., Wang Z., Wei X. et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 660–667. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.242. PMID: 24424382.
- Youm Y.H., Grant R.W., McCabe L.R. et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab* 2013; 18: 519–532. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010. PMID: 24093676.
- Osborn L.M., Kamphuis W., Wadman W.J., Hol E.M. Astroglial: an integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2016; 144: 121–141. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.001. PMID: 26797041.

Информация об авторах: Горина Яна Валерьевна – к.фарм.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: yana_20@bk.ru;
Лопатина О.Л. – к.б.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Комлева Ю.К. – к.м.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Черных А.И. – врач-хирург, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия;
Салмина А.Б. – д.м.н., проф., зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

Information about the authors: Yana V. Gorina, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. 660022, Krasnoyarsk, Russia, Partizan Zheleznyak Str., 1. E-mail: yana_20@bk.ru.

Olga L. Lopatina, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Yuliya K. Komleva, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Anatolii I. Chernykh, surgeon, Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;

Alla B. Salmina, D.Sci. (Med.), Prof., Head of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Head of the Research Institute of Molecular medicine and pathological biochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russia

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича

А.А. Таппахов¹, Т.Е. Попова¹, Т.Г. Говорова¹, А.Ю. Петрова²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – спорадическое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией. Классический вариант болезни (синдром Ричардсона) составляет лишь 24% всех случаев заболевания, тогда как у большинства пациентов регистрируются другие фенотипы. В обзоре рассмотрены клинические проявления различных вариантов течения ПНП, их сходство и различия с другими нозологическими формами экстрапирамидных заболеваний. Обсуждаются новые диагностические критерии ПНП, разработанные в 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений. Представлены два клинических случая ПНП у пациентов якутской этнической принадлежности: в первом случае имел место классический вариант течения заболевания (синдром Ричардсона), во втором – вариант ПНП-паркинсонизма.

Ключевые слова: прогрессирующий надъядерный паралич, клинические формы, паркинсонизм, диагностика, двигательные нарушения.

Для цитирования: Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 33–38.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.5

Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy

Alexey A. Tappakhov¹, Tatiana E. Popova¹, Tatiana G. Govorova¹, Alyona Yu. Petrova²

¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia;

²Republican hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russia

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a sporadic neurodegenerative disease characterized by oculomotor disorders, early onset of postural instability and cognitive dysfunction. Classic form of the disease (Richardson's syndrome) develops only in 24% of all cases, while other phenotypes are registered in most patients. Clinical manifestations of the various types the PSP, as well as their similarities and differences with other nosological forms of extrapyramidal disorders are described in the current review. New diagnostic criteria of PSP developed by the International Society for the Parkinson's Disease and Movement Disorders in 2017 are discussed. Two clinical cases of PSP in patients of Yakhut ethnic origin are presented: in the first case there was classical variant of the disease (Richardson's syndrome), and in the second case – a PSP-parkinsonism variant.

Keywords: progressive supranuclear palsy, clinical forms, parkinsonism, diagnosis, movement disorders.

For citation: Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu. [Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 33–38 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.5

В связи с увеличением продолжительности жизни населения неуклонно растет число пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, которые во многих случаях сопровождаются развитием двигательных нарушений с синдромом паркинсонизма [1–3]. Однако дифференциальная диагностика данных расстройств, особенно на ранних их стадиях, вызывает значительные трудности ввиду сходства клинических проявлений разных форм патологии [4, 5].

Одним из нейродегенеративных заболеваний с широкой клинической гетерогенностью является прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) [6]. Перекрывание симптомов, атипичные проявления усложняют диагностику как самого заболевания, так и дифференциальную диа-

гностику с другими нейродегенерациями: болезнью Паркинсона (БП), мультисистемной атрофией, деменцией с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерацией и др. [7, 8]. D.R. Williams и соавт. в 2005 г. впервые выделили классический вариант ПНП с глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией (синдром Ричардсона) и вариант, напоминающий болезнь Паркинсона – так называемый ПНП-паркинсонизм [9]. Позднее фенотипический спектр ПНП пополнился дополнительными вариантами заболевания [10]. Было показано, что классический вариант, описанный в 1964 г. J.C. Steele с соавт., наблюдается только в 24% случаев ПНП, остальные пациенты с ПНП имеют отличные от «ричардсоновского» варианты течения болезни (рис. 1) [10].

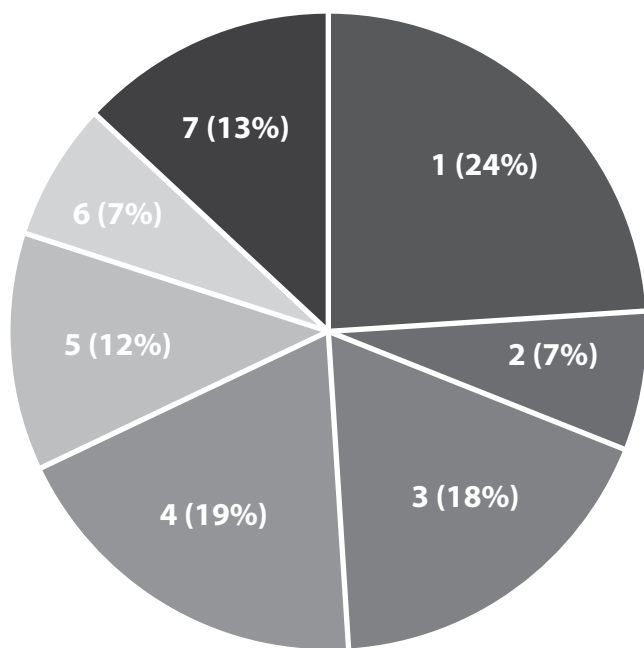


Рис. 1. Структура клинических вариантов ПНП, в % (по [10])
1 – синдром Ричардсона; 2 – ПНП с преобладанием глазодвигательных нарушений; 3 – ПНП с преобладанием постуральной неустойчивости; 4 – ПНП-паркинсонизм; 5 – ПНП-лобно-височная деменция; 6 – ПНП-кортикобазальный синдром; 7 – неклассифицируемые типы

Fig. 1. The structure of various clinical variants of PSP, % [10]
1 – Richardson's syndrome; 2 – PSP with predominant oculomotor disturbances; 3 – PSP with predominant postural instability; 4 – PSP-parkinsonism; 5 – PSP-frontotemporal dementia; 6 – PSP-corticobasal syndrome; 7 – non-classified types

ПНП принадлежит к семейству 4R-таупатий, которые характеризуются избыточным накоплением изоформы гиперфосфорилированного тау-белка с 4 повторами в доменах микротрубочек нейронов и глиоцитов с образованием в них патологических внутриклеточных включений – нейрофибриллярных клубков и нейропилевых нитей [11]. Зоной поражения при ПНП являются мост, черное вещество, субталамическое ядро, бледный шар, а также неокортекс [12].

Распространенность ПНП составляет 5–6 случаев на 100 тыс. населения и достигает 14,7 на 100 тыс. населения у лиц старше 80 лет [13, 14]. Хотя заболевание традиционно считается спорадическим, в связи с широким внедрением в практику молекулярно-генетических методов исследования сегодня интенсивно изучается генетическая основа болезни. Например, выявлена роль мутаций в гене *MAPT* (кодирующем тау-белок микротрубочек) в развитии заболевания, также в редких случаях с ПНП могут быть ассоциированы мутации в гене *LRRK2* [15].

С 1996 г. в диагностике ПНП использовались клинические критерии NINDS-SPSP [16]. В 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений разработаны новые критерии, основанные на клинических, нейровизуализационных, лабораторных и генетических проявлениях – критерии MDS-PSP [17]. Согласно этим критериям, ПНП – спорадическое заболевание, при котором симптомы развиваются в возрасте 40 лет и старше и имеют прогрессирующее течение. Для диагностики

ПНП клиническая картина должна включать 4 группы симптомов: глазодвигательные нарушения, постуральную неустойчивость, акинезию и когнитивную дисфункцию. К характерным для ПНП глазодвигательным нарушениям, кроме пареза вертикального взора и замедления вертикальных саккад, также относится апраксия открывания глаз – неспособность самостоятельно инициировать открытие век после их закрытия при отсутствии блефароспазма.

Клиническая картина вариантов ПНП зависит от уровня поражения. Так, в вариантах заболевания с лобно-височной деменцией, кортикобазальным синдромом и апраксией речи наблюдается более высокая кортикальная патология, в то время как преимущественное вовлечение стволовых и подкорковых структур приводит к развитию типичной картины ПНП с чистой акинезией и постуральными нарушениями [12].

Варианты прогрессирующего надъядерного паралича

Классический вариант ПНП (синдром Ричардсона), в соответствии с критериями MDS-PSP, проявляется глазодвигательными нарушениями, которые могут быть представлены в виде надъядерного паралича вертикального взора или замедления вертикальных саккад. Постуральные расстройства при данном варианте болезни могут включать эпизоды спонтанной потери равновесия в течение 3 лет после появления симптоматики ПНП либо определяться положительной толчковой пробой [17]. Паркинсонизм при синдроме Ричардсона отличается симметричностью и преобладанием акинетико-ригидного синдрома в аксиальной мускулатуре, отсутствием реакции на препараты леводопы [6].

ПНП-паркинсонизм имеет более продолжительное течение по сравнению с синдромом Ричардсона, в клинике преобладают асимметричные проявления паркинсонизма, возможно наличие тремора, а также положительного ответа на препараты леводопы, что создает на ранних этапах клиническое сходство с БП [9]. Однако при БП на развернутой стадии характерно развитие лекарственных дискинезий и флуктуаций симптоматики, вегетативной недостаточности и (особенно на фоне противопаркинсонической терапии) зрительных галлюцинаций, которые при ПНП-паркинсонизме выявляются значительно реже [18].

ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе включен в диагностические критерии MDS-PSP и требует, помимо постуральной неустойчивости, наличия внезапных и проходящих двигательных «блоков» или нарушений инициации ходьбы, которые развиваются в течение 3 лет после появления симптомов ПНП [17]. Этот вариант ПНП характеризуется отсутствием мышечной ригидности и тремора, а препараты леводопы практически не влияют на проявления гипокинезии [19].

ПНП с кортикобазальным синдромом – сравнительно редкий вариант, затрагивающий преимущественно префронтальную и премоторную области головного мозга [8, 20]. Фенотип кортикобазального синдрома характеризуется фокальной или симметричной идеомоторной апраксией, ригидностью, а также миоклониями, дистонией, корковыми нарушениями чувствительности и феноменом «чужой руки» [21]. Могут наблюдаться когнитивные нарушения по типу лобной деменции с расстройством личности, поведенческими нарушениями, снижением внимания и т.д. [5]. Для установления диагноза ПНП с кортикоба-

зальным синдромом, согласно критериям MDS-PSP, необходимо наличие по крайней мере одного из корковых (апраксия, кортикальный сенсорный дефицит, феномен «чужой руки») и моторных признаков (ригидность, акинезия, миоклонус) [17].

ПНП с преимущественно лобными проявлениями диагностируется при наличии у пациентов поведенческих и личностных нарушений, которые могут указывать на частичное перекрытие заболевания с лобно-височной деменцией [22]. Этот вид деменции характеризуется расторможенностью, компульсивным или стереотипным поведением, апатией, изменением пищевого поведения, когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу, утратой эмоционального контакта, которые в конечном итоге приводят к мутизму и полной социальной изоляции [23]. Клинический фенотип ПНП с лобными проявлениями может быть ассоциирован с патологией в гене *MART* и составляет около 35% всех случаев клинически определяемого синдрома лобно-височной деменции [24]. По данным исследования L. Donker Kaat и соавт. (2007), 20% пациентов с ПНП характеризуются преобладанием в клинической картине поведенческих и когнитивных расстройств, что приводит к ошибочному диагнозу лобно-височной или другой первичной деменции [25]. Пациенты с данным вариантом ПНП имеют более молодой возраст дебюта, но прогрессирование заболевания не отличается от классической его формы [25].

ПНП с преобладанием речевых нарушений, согласно критериям MDS-PSP, относится к вероятной 4R-таупатии (ПНП или лобновисочная деменция) и проявляется сочетанием глазодвигательных нарушений с аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии или с прогрессирующей апраксией речи [17].

В отдельные варианты ПНП также выделены фенотипы с преобладанием глазодвигательных нарушений и постуральной неустойчивости, которые охватывают 7% и 18% случаев ПНП соответственно [10, 26]. Однако в критерии MDS-PSP не были включены варианты ПНП с первичным боковым склерозом и ПНП с мозжечковой атаксией ввиду отсутствия убедительной клинико-морфологической верификации, «размывания» различий между ПНП и болезнью двигательного нейрона или между ПНП и мультисистемной атрофией в случае включения в классификацию указанных атипичных вариантов [17].

Клинические примеры

Приводим два собственных клинических примера ПНП у пациентов, наблюдавшихся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии клиники Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Пациент Н., мужчина, 60 лет, якут, обратился в сопровождении жены с жалобами на частые, практически ежедневные падения (падает после нескольких неловких шагов назад, особенно в начале движения), замедленность движений, невозможность открыть глаза после произвольного их закрытия, замедленность речи, повышенную забывчивость и запоры до 3–4 дней.

Из анамнеза известно, что в возрасте 56 лет стал отмечать общую замедленность при выполнении различных движений. Через год добавились нарушения равновесия: при

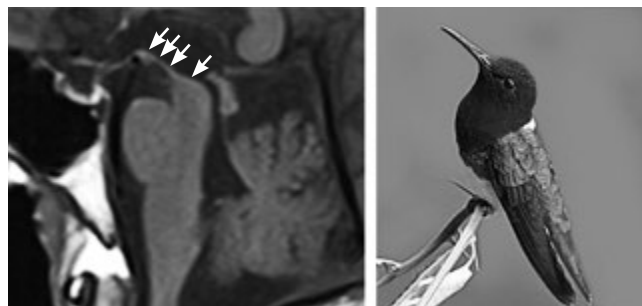


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Н. в сагиттальной проекции в T1-режиме: «симптом колибри»
Стрелками указан характерный вид вогнутой поверхности верхней части атрофичного среднего мозга, напоминающий профиль головы и клюва колибри (справа)

Fig. 2. Mid-sagittal T1-weighted MRI images of the patient N.: «hummingbird symptom»
The characteristic view of concavity of the top side of the atrophic midbrain is pointed by arrows. It is visualized as a cut-out of hummingbird's head and nib (at the right)

попытке начать движение стал падать, делая несколько шагов назад. В связи с этим стал пользоваться тростью. За медицинской помощью не обращался. Спустя 2 года произвольного их закрытия, глаза открываются спонтанно через 10–20 мин. Корректирующих жестов нет. Постепенно отмечал ухудшение состояния в виде нарастания замедленности, учащения падений (может падать, сидя на табуретке), из-за чего в настоящее время передвигается только с использованием лыжных палок. Самостоятельно ходит за продуктами в магазин, делает легкую работу по дому. Наследственность не отягощена, у родителей двигательные нарушения не отмечались, умерли в пожилом возрасте (мать – от осложнений сахарного диабета, причина смерти отца неизвестна). Имеет троих здоровых детей, у сестры – сахарный диабет. Работал водителем, вредные привычки отрицает.

В неврологическом статусе: сознание ясное, в контакт вступает хорошо, обоняние сохранено, зрачки равные, фотореакция живая. Отмечается ограничение зрения вверх, апраксия открывания век, гипомимия лица, редкое мигание, положительные рефлекс орального автоматизма. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу, D>S, гипертонус в аксиальной мускулатуре; рефлекс с рук и ног оживлены, D>S; тремора нет; выявляется умеренно выраженная гипокинезия с обеих сторон, толчковая проба положительная; встает не с первой попытки, походка на широко расставленных ногах, неуверенная; поза согбенная; ортостатическая проба отрицательная.

По результатам проведенного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные нарушения по дизрегуляторному типу.

На МРТ головного мозга обнаружены признаки дисциркуляторной энцефалопатии по типу перивентрикулярного лейкоареоза, единичных сосудистых очагов, а также атрофия среднего мозга – «симптом колибри» (рис. 2).

Учитывая превалирование в клинической картине постуральных нарушений, наличие вертикального пареза зрения, апраксии открывания век, симметричного синдрома паркинсонизма и изменений на МРТ, был выставлен диагноз: ПНП (синдром Ричардсона) с выраженными постуральными нарушениями, симметрическим паркинсонизмом,

апраксией открывания век, антеколлизом, умеренными когнитивными расстройствами по дизрегуляторному типу.

Назначение препарата леводопы/карбидопы с титрацией дозы до 750/75 мг/сут не привело к положительному эффекту.

Пациент М., мужчина, 70 лет, якут, начало болезни в 65 лет с замедленности движений в правых конечностях, после чего в течение года присоединился тремор покоя в правой руке. Был выставлен диагноз БП, назначен пирибедил в дозе 150 мг/сут с положительным эффектом. На МРТ головного мозга – без патологии. Через 2 года появились замедленность в левых конечностях, шаркающая походка, сутулость. К лечению добавлена леводопа/карбидопа с титрацией дозы до 750/75 мг/сут, с хорошим клиническим эффектом. Впервые обратился в Центр на 3-м году болезни в связи со снижением продолжительности эффекта принимаемых препаратов. При осмотре определялись двусторонний паркинсонизм, больше выраженный справа, с тремором покоя в правой кисти по типу «счета монет», шаркающая походка, согбенная поза, ретропульсия при толчковой пробе. Также определялся парез вертикального взора, больше вверх (рис. 3).

Диагноз оставлен прежним, рекомендовано разделить прием леводопы/карбидопы на 5–6 приемов, пирибедил за-



А



В



С

Рис. 3. Глазодвигательные нарушения у пациента М. А – взор вверх; В – взор прямо; С – взор вниз

Fig. 3. Oculomotor disorders in patient M. A – eyes up; B – eyes straight forward; C – eyes down

менен на прамипексол в дозе 3 мг/сут. На фоне коррекции лечения общее состояние улучшилось.

Резкое прогрессирующее ухудшение состояния наступило на 4-м году болезни, когда пациент перестал отмечать действие препаратов, выросли замедленность, ригидность в конечностях, появилась невозможность открыть глаза после их закрытия, значительно ухудшилась ходьба, усилился наклон туловища вперед.

В неврологическом статусе: фон настроения сниженный, замедление вертикальных и горизонтальных саккад с фиксацией взора, парез вертикального взора вверх и вниз, апраксия открывания век. Лицо гипомимичное, рот полуоткрыт, положительные симптомы орального автоматизма (Маринеску–Радовичи, хоботковый), мышечный тонус значительно повышен по пластическому типу без асимметрии сторон, гипертонус в аксиальной мускулатуре, выраженная олигобрадикинезия в конечностях, тремора нет. Положительная толчковая проба, частые падения, микробазия, застывания при ходьбе. Ортостатическая проба отрицательная.

По результатам когнитивного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные расстройства по дизрегуляторному типу.

На повторном МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии среднего мозга (рис. 4).

На основании начала заболевания с симптомов, характерных для БП, которые резко усилились на 4-м году заболевания с развитием толерантности к противопаркинсоническим препаратам, наличия в неврологическом статусе глазодвигательных нарушений, диагноз был пересмотрен в пользу ПНП (ПНП-паркинсонизм). Назначение препаратов амантадина с титрацией дозы до 600 мг/сут, а также трехкомпонентного препарата леводопы/карбидопы/энтакапон не принесло клинического эффекта. Пациент продолжает прием леводопы/карбидопы в дозе 750/75 мг/сут.

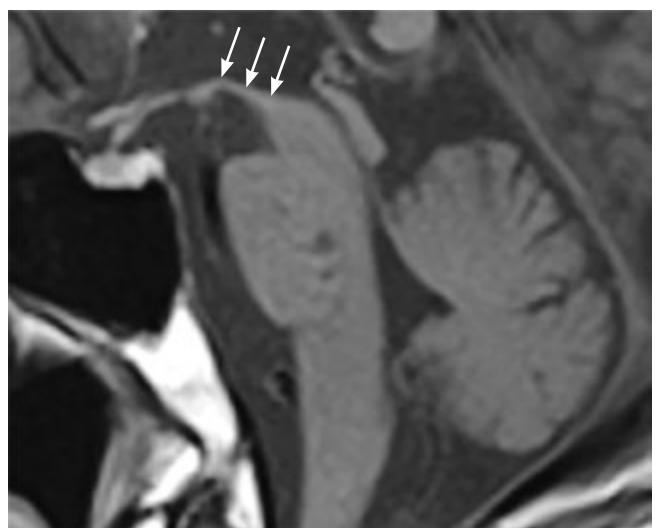


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента М. в сагиттальной проекции в T1-режиме: определяется атрофия среднего мозга («симптом колибри», стрелки)

Fig. 4. Mid-sagittal T1-weighted MRI images of the patient M.: atrophy of the midbrain («hummingbird symptom», arrows)

Таким образом, ПНП может дебютировать под «маской» различных нейродегенераций, включая БП, лобно-височные деменции, кортикобазальную дегенерацию и т.д., что затрудняет дифференциальную диагностику заболевания. В последнем описанном клиническом примере потребовалось 4 года, чтобы установить диагноз ПНП у пациента с дебютом заболевания по типу БП. В диагностике заболевания неопределима роль нейровизуализационных исследований. При ПНП, особенно при синдроме Ричардсона, выявляется характерная картина МРТ – атрофия среднего мозга

с характерными «образными» феноменами (симптомы «коллибри», «пингвина» на сагиттальных разрезах и «симптом Микки Мауса» – на аксиальных) [20]. Использование новых диагностических критериев MDS-PSP, а также знание клинической картины различных вариантов заболевания могут способствовать ранней и своевременной диагностике ПНП.

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

Список литературы

- Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 2: 39–50.
- Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech* 2017; 10: 499–502. DOI: 10.1242/dmm.030205. PMID: 28468935.
- Dalvi A. Parkinsonism. *Dis Mon* 2012; 58: 690–707. DOI: 10.1016/j.disamonth.2012.08.010. PMID: 23149522.
- Carreiro A., Mendonça A., de Carvalho M., Madeira S.C. Integrative biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2015; 7: 357–379. DOI: 10.1002/wsbm.1310. PMID: 26136395.
- Доронина О.Б., Афанас Л.И., Доронина К.С. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма. *Нервные болезни* 2017; (2): 35–39.
- Morris H.R., Gibb G., Katzenschlager R. et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969–975. PMID: 11960887.
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2013: 200 с.
- Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом. *Нервные болезни* 2009; (2): 38–43.
- Williams D.R., De Silva R., Paviour D.C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247–1258. DOI: 10.1093/brain/awh488. PMID: 15788542.
- Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29: 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054. PMID: 25370486.
- Irwin D.J. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S29–S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.020. PMID 26382841.
- Dickson D.W., Ahmed Z., Algom A.A. et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 394–400. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.
- Kawashima M., Miyake M., Kusumi M. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239–1240. DOI: 10.1002/mds.20149. PMID: 15390010.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–1775. PMID: 10577638.
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2015; 8: 122–129. DOI: 10.14802/jmd.15033. PMID: 26413239.
- Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9. DOI: 10.1212/WNL.47.1.1. PMID: 8710059.
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
- Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
- Williams D.R., Holton J.L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 2007; 130: 1566–1576. DOI: 10.1093/brain/awm104. PMID: 17525140.
- Armstrong M.J. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5. PMID: 29455271.
- Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34: 160–173. DOI: 10.1055/s-0034-1381734. PMID: 24963675.
- Josephs K.A., Petersen R.C., Knopman D.S. et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;

References

- 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; 2: 39–50. (in Russ.).
- Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech* 2017; 10: 499–502. DOI: 10.1242/dmm.030205. PMID: 28468935.
- Dalvi A. Parkinsonism. *Dis Mon* 2012; 58: 690–707. DOI: 10.1016/j.disamonth.2012.08.010. PMID: 23149522.
- Carreiro A., Mendonça A., de Carvalho M., Madeira S.C. Integrative biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2015; 7: 357–379. DOI: 10.1002/wsbm.1310. PMID: 26136395.
- Doronina O.B., Aftanas L.I., Doronina K.S. [Heterogeneity of clinical manifestations and biomarkers of atypical parkinsonism]. *Nervnye bolezni*. 2017; (2): 35–39. (in Russ.).
- Morris H.R., Gibb G., Katzenschlager R. et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969–975. PMID: 11960887.
- Ponomarev V.V. *Neurodegenerativnye zabolevaniya* [Neurodegenerative diseases]. St. Petersburg: Foliant Publ.; 2013: 200 p. (in Russ).
- Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. [The case of progressive supranuclear palsy with corticobasal syndrome]. *Nervnye bolezni*. 2009; (2): 38–43. (in Russ.).
- Williams D.R., De Silva R., Paviour D.C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247–1258. DOI: 10.1093/brain/awh488. PMID: 15788542.
- Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29: 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054. PMID: 25370486.
- Irwin D.J. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S29–S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.020. PMID 26382841.
- Dickson D.W., Ahmed Z., Algom A.A. et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 394–400. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.
- Kawashima M., Miyake M., Kusumi M. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239–1240. DOI: 10.1002/mds.20149. PMID: 15390010.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–1775. PMID: 10577638.
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2015; 8: 122–129. DOI: 10.14802/jmd.15033. PMID: 26413239.
- Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9. DOI: 10.1212/WNL.47.1.1. PMID: 8710059.
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
- Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
- Williams D.R., Holton J.L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 2007; 130: 1566–1576. DOI: 10.1093/brain/awm104. PMID: 17525140.
- Armstrong M.J. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5. PMID: 29455271.
- Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34: 160–173. DOI: 10.1055/s-0034-1381734. PMID: 24963675.
- Josephs K.A., Petersen R.C., Knopman D.S. et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;

66: 41–48. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3. PMID: 16401843.
23. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2015; (3): 26–34.
24. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006. PMID 24315411.
25. Donker Kaat L., Boon A.J., Kamphorst W. et al. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69: 723–729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26. PMID: 17709703.
26. Kurz C., Ebersbach G., Respondek G. et al. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 120. DOI: 10.1186/s40478-016-0391-7. PMID: 27842578.

66: 41–48. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3. PMID: 16401843.
23. Vasenina E.E., Veruygina N.I., Levin O.S. [Modern concepts of diagnosis and treatment of frontotemporal dementia]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015; (3): 26–34. (in Russ.).
24. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006. PMID 24315411.
25. Donker Kaat L., Boon A.J., Kamphorst W. et al. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69: 723–729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26. PMID: 17709703.
26. Kurz C., Ebersbach G., Respondek G. et al. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 120. DOI: 10.1186/s40478-016-0391-7. PMID: 27842578.

Информация об авторах: Таппахов Алексей Алексеевич – асп. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова»; 677000, Якутск, Россия, ул. Белинского, д. 58. E-mail: dralex89@mail.ru;
Попова Т.Е. – д.м.н., доц., проф. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;
Говорова Т.Г. – асп. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;
Петрова А.Ю. – врач-невролог неврологического отделения ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия.

Information about the authors: Alexey A. Tappakhov, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677000, Russia, Yakutsk, Belinsky st., 58. E-mail: dralex89@mail.ru;
Tatiana E. Popova, D.Sci. (Med.), Prof., Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, NEFU, Yakutsk, Russia;
Tatiana G. Govorova, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, NEFU, Yakutsk, Russia;
Alyona Yu. Petrova, neurologist, Department of Neurology of Republican Hospital No. 2 – The center of the emergency medical care, Yakutsk, Russia.

Экспериментальная оценка биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных пептидных препаратов при рассеянном склерозе

М.С. Рябцева, Н.П. Неугодова, Т.А. Батушвили, Л.В. Симутенко

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия

Рассеянный склероз – широко распространенное хроническое нейродегенеративное заболевание, которое сопровождается значительной степенью инвалидизации и требует пожизненной лекарственной терапии. В связи с этим при производстве воспроизведенных лекарственных препаратов для лечения рассеянного склероза, так называемых дженериков, актуальной задачей является обеспечение их качества на уровне оригинальных форм. В статье представлен обзор методов определения сопоставимости дженериков и оригинальных препаратов для основных групп лекарственных средств, используемых для лечения рассеянного склероза: препаратов глатирамера ацетата, митоксантрона, моноклональных антител, иммуномодулирующих препаратов, препаратов на основе интерферона-β. На примере экспериментального аллергического энцефаломиелимита, используемого для подтверждения специфической активности препаратов глатирамера ацетата, проведен анализ факторов, мешающих корректной оценке дженериков. Предложены подходы к стандартизации методов контроля эффективности препаратов данной группы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, воспроизведенные лекарственные средства, эффективность, глатирамера ацетат, экспериментальный аллергический энцефаломиелит.

Для цитирования: Рябцева М.С., Неугодова Н.П., Батушвили Т.А., Симутенко Л.В. Экспериментальная оценка биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных пептидных препаратов при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 39–44.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.6

Experimental evaluation of bioequivalence of the original and generic peptide drugs in multiple sclerosis

Marya S. Ryabtseva, Natalya P. Neugodova, Tamara A. Batuashvili, Ludmila V. Simutenko

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia

Multiple sclerosis is a chronic, widespread neurodegenerative disease, which is accompanied by a considerable degree of disability and requires lifelong drug therapy. In this regard, the relevant objective for the production of generic drugs for treating multiple sclerosis, so-called generics, is to ensure their quality to be at the level of the original forms. This article provides an overview of methods for determining the comparability of generics and original drugs for major groups of medications used in the treatment of multiple sclerosis: glatiramer acetate preparations, mitoxantrone, monoclonal antibodies, immunomodulating agents, and preparations based on interferon-β. Experimental allergic encephalomyelitis, a standard model for verifying specific activity of glatiramer acetate preparations, was used as an example to analyze factors that impair the consistent assessment of generics. Approaches to standardization of methods for monitoring the effectiveness of medications of this group were suggested.

Keywords: multiple sclerosis, generics, effectiveness, glatiramer acetate, experimental allergic encephalomyelitis.

For citation: Ryabtseva M.S., Neugodova N.P., Batuashvili T.A., Simutenko L.V. [Experimental evaluation of the original and generic peptide drugs' bioequivalence in multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 39–44 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.6

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание ЦНС аутоиммунной природы, характеризующееся возникновением очагов демиелинизирующего воспаления и дегенерации нервных клеток. Данное заболевание поражает и ведет к инвалидизации преимущественно трудоспособных людей молодого и среднего возраста. На сегодняшний день в мире РС страдает около 3 млн пациентов (0,04% населения). Однако существующие лекарственные препараты (ЛП) способны только улучшить качество жизни пациентов, но не излечить патологию.

Понимание молекулярных механизмов развития РС имеет большое значение при разработке лекарственных средств (ЛС) для лечения данного заболевания. На сегодняшний день в терапии РС используются несколько групп ЛП (рис. 1), действующих на разные звенья патологического процесса [1]. Наибольшее распространение получили пять групп препаратов [2]:

1. Препараты глатирамера ацетата (ГА). Механизм действия препаратов ГА до конца не изучен. Считается, что ГА структурно имитирует положительно заряженный иммунодоминантный фрагмент основного белка миелина, который конкурирует за связывание с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II DR, а также индуцирует регуляторные Т-клетки (тип Тх2/3), секретирующие противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, -10) и нейротрофический фактор головного мозга [3].

2. Препараты на основе интерферона-β. Терапевтический эффект интерферона-β при РС обусловлен смещением цитокинового баланса в пользу противовоспалительных цитокинов. Индуцируя синтез фактора некроза опухоли-α, интерфероны-β снижают связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону-γ, усиливают их деградацию. Кроме того, интерферон-β способствует торможению пролиферации лейкоцитов, нарушению презентации аутоантигенов, а также снижению темпа миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер за счет снижения экспрессии металлопротеаз, увеличивающих проницаемость гематоэнцефалического барьера [4–7].

3. Митоксантрон – ингибитор топоизомеразы II типа. Действие митоксантрона при РС связано с общим иммуносупрессорным эффектом [8], который реализуется за счет подавления антителосинтезирующей функции иммунокомпетентных клеток.

4. Моноклональные антитела, направленные против определенных молекул, участвующих в патогенезе заболевания. К препаратам данной группы можно отнести натализумаб, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, даклизумаб и алемтузумаб [9–12].

5. Иммуномодулирующие препараты, влияющие на течение РС:

- финголимод – ингибитор SP1-ассоциированных G-опосредованных рецепторов, предотвращает миграцию лимфоцитов в ЦНС;

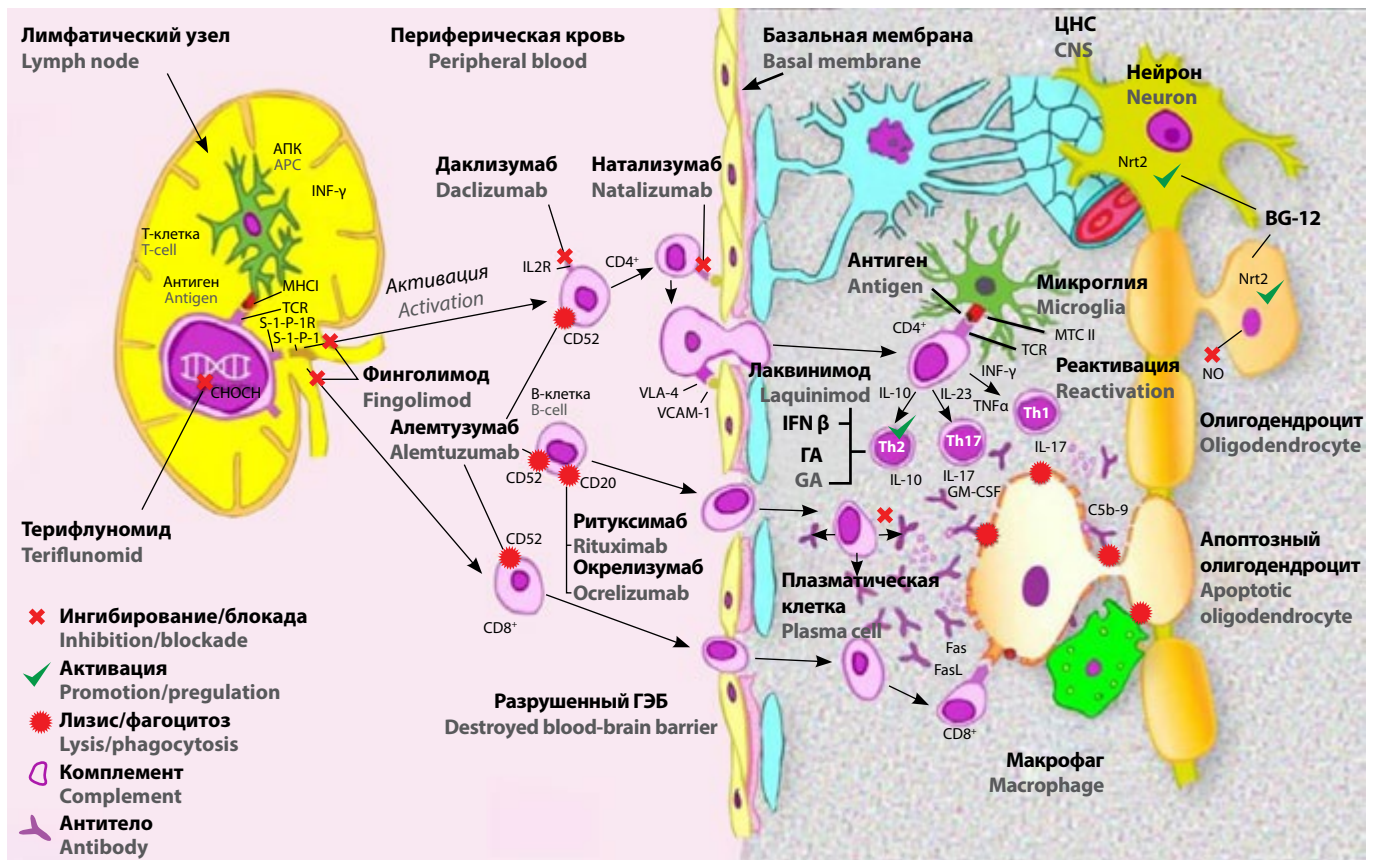


Рис. 1. Механизм действия препаратов, использующихся в терапии РС

Fig. 1. The mechanism of action of drugs used in therapy of multiple sclerosis

- терифлуномид – ингибитор пролиферации Т-клеток;
- диметилфумарат – индуцирует продукцию цитокинов Th2 типа [13].

В рамках реализации государственной программы «Фарма-2020» и стратегии импортозамещения в России активно ведется работа по созданию отечественных аналогов (дженериков) препаратов данных групп.

В клинической практике выбор терапевтического средства диктуется не только формой заболевания, но и результативностью лечения и выраженностью нежелательных явлений [14], поэтому для обеспечения конкурентоспособности отечественных дженериков важно гарантировать максимальную эффективность, соответствующую оригинальному препарату. Уровень соответствия по эффективности и безопасности контролируется на всех этапах создания дженерика: от доклинических исследований до выпускающего контроля качества серийной продукции.

На этапе доклинических исследований хорошо себя зарекомендовали прямые методы подтверждения соответствия, спектр которых зависит от природы действующего вещества и предполагаемого молекулярно-клеточного механизма, лежащего в основе терапевтического эффекта препарата. Так, использование иммунохимических реакций позволяет оценить специфику антигенного взаимодействия. Применение различных культур нервной ткани дает возможность *in vitro* исследовать процесс миелиногенеза, реактивность иммунокомпетентных клеток, а также прямое действие демиелинизирующих и корректирующих факторов на элементы нервной ткани. Моделирование демиелинизирующего заболевания у животных *in vivo* путем введения энцефалитогенных смесей различного состава позволяет изучать механизмы индукции и регуляции аутоиммунных реакций и действия ЛП на целостный организм.

На этапе выпускающего контроля качества применимы не только прямые, но и косвенные методы.

Для относительно простых синтетических ЛП (митоксантрон и иммуномодулирующие препараты), у которых полностью охарактеризована молекула действующего вещества, в рамках производства дженериков оценка безопасности и подтверждения соответствия эффективности ограничиваются объемом доклинических исследований. Качество же серийной продукции, как правило, контролируется посредством подтверждения подлинности молекулы и оценки физико-химических свойств ЛС.

Для ЛП биологической природы такой подход, как правило, неприменим из-за сложности строения действующего вещества и особенностей процесса производства. Как показывает практика использования в клинике препаратов – биоаналогов различных производителей (интерферон-β, эритропоэтин и др.), эффективность терапии и переносимость ЛП пациентами различаются [13, 15]. Причина этого в том, что даже незначительные изменения на некоторых этапах технологического процесса приводят к образованию в получаемом продукте «измененных» белков, которые невозможно идентифицировать физико-химическими методами. Поэтому для обеспечения высокого уровня соответствия активности воспроизведенных препаратов от серии к серии важно не только проведение качественных исследований эффективности на предрегистрационном

этапе, но и обеспечение надежной оценки специфической активности на этапе выпускающего контроля качества.

Если механизм биологического действия ЛП хорошо изучен на клеточном и молекулярном уровнях, то, как правило, подобраны адекватные биологические методы контроля *in vitro*, в том числе оценка активности на культуре клеток, оценка связывания со специфичным рецептором, мониторинг активации сигнальных молекул, анализ аминокислотных последовательностей и др.

Наиболее проблемными с точки зрения производства аналогов и подтверждения их активности по праву можно считать препараты ГА. Оригинальный препарат ГА – Копаксон® («Teva», Израиль) представляет собой уникальный набор полипептидных последовательностей длиной 40–100 аминокислотных оснований, включающих случайную комбинацию левовращающих изомеров природных аминокислот: аланина, лизина, глутамина и тирозина в соотношении 0,427:0,338:0,141:0,095 [3, 16]. Процесс получения ГА представляет собой реакцию полимеризации отдельных мономеров (а не целых цепей) в полипептидный сополимер, содержащий большое количество активных аминокислотных последовательностей в определенном молярном соотношении. Особенность строения ГА, а также отсутствие адекватного физико-химического метода, способного точно охарактеризовать состав полученной полипептидной смеси, затрудняет производство дженериков данной группы. На сегодняшний день среди зарегистрированных препаратов ГА не существует полных аналогов, соответствующих оригинальному ЛП по физико-химическим свойствам; соответственно, невозможно говорить об их полной идентичности.

В случае подтверждения биологической активности препаратов ГА задача подбора адекватного метода установления профильной активности значительно затруднена в связи со сложностью механизма влияния данного класса ЛП на патогенез РС. Несмотря на то, что предложен ряд методов *in vitro* (например, по оценке активации противовоспалительных цитокинов), чаще используется более общая модель на лабораторных животных – экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ). Данный метод может несколько варьировать, поэтому с точки зрения стандартизации препаратов ГА важно понимать влияние отдельных факторов на формирование модели ЭАЭ и, соответственно, сопоставимость различных вариантов модели [17–19].

Согласно общемировой практике, для моделирования повреждений ЦНС, сходных с РС, применяются два способа индукции ЭАЭ. В первом случае иммунизацию животных осуществляют энцефалитогенной эмульсией с добавлением иммунных стимуляторов [2, 19–23]. Второй способ индукции ЭАЭ – инъектирование суспензии Т-клеток, активированных путем введения миелина. Выбор метода индукции ЭАЭ оказывает различное влияние на степень повреждения миелина и олигодендроцитов. Помимо этого, степень повреждения аксонов при ЭАЭ, как и при РС, зависит от стадии заболевания. Для большинства вариантов ЭАЭ характерно появление слабости в течение недели после иммунизации с последующим нарастанием клинических признаков энцефаломиелита.

Оптимальным для наблюдения за клиническими признаками является период с 10-х по 20-е сутки исследования, т.к. развитие максимальных неврологических симптомов

приходится на 15–17-е сутки после индукции ЭАЭ. Смещение периода наблюдения в ту или иную сторону не всегда оправданно.

Немаловажным вопросом для стандартизации модели ЭАЭ является характеристика тест-объекта. Чтобы свести к минимуму изменчивость внутри групп и максимально повысить заболеваемость, при моделировании ЭАЭ используют инбредных мышей или крыс линий, чувствительных к этому заболеванию. Восприимчивость мышей разных линий к ЭАЭ зависит от используемого энцефалитогена и протокола иммунизации.

С учетом низкой чувствительности лабораторных животных к энцефалитогенным антигенам, а также трудоемкости создания модели ЭАЭ, унификации существующих моделей может способствовать использование не только фенотипически и генотипически однородных животных, но и животных, эквивалентных по микробиологическому статусу, поскольку считается, что носительство ряда латентных инфекций может искажать результаты исследований. В рамках требований ветеринарного законодательства конвенциональных лабораторных животных исследуют на ограниченный набор антропозоонозов, и, в зависимости от эпизоотической ситуации в конкретном питомнике, набор латентных видоспецифичных инфекций у животных разных поставщиков может сильно варьировать. Это обстоятельство не позволяет стандартизировать конвенциональную тест-систему в разных регионах [24]. Таким образом, на сегодняшний день задача выбора животных, используемых для моделирования ЭАЭ, не имеет однозначного решения.

Помимо перечисленных факторов, определенные сложности в сопоставлении результатов, полученных в модели ЭАЭ, создает метод расчета биологической активности препаратов. Он основан на балльной оценке неврологических симптомов, развивающихся у животных, расчете активности (в %) и индекса соотношения средних максимальных оценок (СМО) по результатам балльной оценки. Такой подход, логичный на первый взгляд, характеризуется высокой степенью субъективности и может привести к ошибочной трактовке результатов испытания.

При существовании нескольких схем выполнения испытания, которые приводят к разной степени индукции ЭАЭ, сопоставление результатов, а соответственно, и стандартизация препаратов ГА осложняется отсутствием единого аттестованного стандартного образца ГА. Согласно любому из вариантов методики для проверки формирования модели (заболеваемости животных ЭАЭ) создают группу контроля ЭАЭ, которая не получает лечения испытуемым препаратом. Контроль ЭАЭ считается приемлемым и результаты оценки активности могут быть учтены, если заболеваемость в группе контроля ЭАЭ >70%, СМО=1,8–4,0. Если рассмотреть два крайних варианта, можно рассчитать допустимые методом границы выраженности заболевания:

- **1-й вариант:** активность составляет 70%, СМО=1,8. Такие результаты в группе контроля ЭАЭ могут получиться, если при оценке клинических признаков 30% животных получают 0 баллов, 30% – 2 балла, 40% – 3 балла, что соответствует низшей степени индукции ЭАЭ и, соответственно, низкой степени повреждения миелиновых волокон;
- **2-й вариант:** активность составляет 100%, СМО=4. Такие результаты в группе контроля ЭАЭ получатся, если при оценке клинических признаков 100% животных получают

4 балла. Это соответствует наивысшей степени индукции ЭАЭ и повреждения миелиновых волокон.

Если в опытной группе при этом не заболело ни одно животное, то в сертификате качества в обоих случаях будет указана активность 100% и СМО=0, в то время как в каждом из описанных вариантов действие ЛП будет направлено на различный по выраженности патологический процесс. Это значит, что прямое сравнение результатов нельзя считать объективным.

Имея представление о влиянии отдельных факторов на формирование модельного заболевания, с учетом существующего разнообразия вариантов ЭАЭ, можно заключить, что даже незначительные изменения в постановке испытания могут привести к его искажению или невозможности, что делает затруднительным перенос метода между испытательными площадками. В условиях появления большого числа дженериков ГА без гармонизации методических подходов к выполнению испытания данная модель становится не оптимальной для стандартизации препаратов ГА, а в случае отсутствия прямого сравнения – и для подтверждения аналогичности дженерика оригинальному препарату. Тем не менее, несмотря на очевидные сложности при использовании данной модели, исключение ее на сегодняшний день из спектра исследований препаратов ГА из-за отсутствия более подходящего метода не оправданно.

Нельзя не отметить, что параллельно с решением проблемы стандартизации модели ЭАЭ в вопросе оценки аналогичности препаратов ГА активно развивается комплексный подход, основанный на совместном применении методов подтверждения идентичности первичной, вторичной и третичной структур полипептидных последовательностей ГА с методами биологической активности *in vitro* (в том числе оценкой влияния на пролиферацию специфичных к ГА Т-клеток, связыванием с моноклональными антителами к ГА и общему белку миелина, иммуноблоттингом). Однако сложность и трудоемкость данного подхода в настоящее время затрудняют его применение в выпускающем контроле качества.

Заключение

Одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности, учитывая социальную значимость заболевания РС, является обеспечение качественными и доступными ЛП пациентов, которые пожизненно применяют лекарственную терапию. Поэтому стратегической задачей производителей при выпуске воспроизведенных ЛП является гарантия безопасности и аналогичности терапевтического эффекта.

Среди самых распространенных ЛП, применяемых для коррекции состояния пациентов с РС, более однородными по эффективности являются синтетические препараты с относительно «простой» молекулой действующего вещества (митоксантрон, некоторые иммуномодулирующие препараты), для подтверждения аналогичности которых возможно применение физико-химических методов. Биоаналогичные и сходные с ними ЛП характеризуются большей вариабельностью эффективности, поэтому должны поступать в обращение только после контроля их специфической активности. Выбор надежного и адекватного метода подтверждения активности ЛП зависит в первую очередь от природы активного вещества и должен основываться на фундаментальных исследованиях патогенеза заболевания и биологического действия препарата.

Список литературы

- Buzzard K.A., Broadley S.A., Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol. Sci* 2012; 13: 12665–12709. DOI: 10.3390/ijms131012665. PMID: 23202920.
- Кузина Е.С. Убиквитин-независимый протеолиз основного белка миелина и его роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелиита: дис. ... канд. хим. наук. М., 2015. 113 с. <http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf>.
- Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M., Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9528–9532. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9528. PMID: 1719533.
- Бетаферон. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6393.htm
- Buttmann M., Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 227–239. DOI: 10.1586/14737175.7.3.227. PMID: 17341170.
- Kovarik P., Sauer I., Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology* 2007; 212: 895–901. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.09.011. PMID: 18086388.
- Feng X., Yau D., Holbrook C., Reder A.T. Type I interferons inhibit interleukin-10 production in activated human monocytes and stimulate IL-10 in T cells: implications for Th1-mediated diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 311–319. DOI: 10.1089/107999002753675730. PMID: 12034038.
- Hartung H.P., Gonsette R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X. PMID: 12504397.
- Ритуксимаб. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm.
- Cross A.H., Stark J.L., Lauber J. et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63–70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029. PMID: 16904756.
- Ransohoff R.M. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622–2629. DOI: 10.1056/NEJMct071462. PMID: 17582072.
- Tanasescu R., Ionete C., Chou I.J., Constantinescu C.S. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J* 2014; 37: 41–49. DOI: 10.4103/2319-4170.130440. PMID: 24732658.
- Милихина Н.В. Изучение гуморального звена специфического иммунитета при экспериментальной модели рассеянного склероза – аллергического энцефаломиелиита. В сб.: *Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки*. Матер. XXIX междунар. студ. науч.-практ. конф. Новосибирск, 2015; 3(28): 18–24.
- Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Патогенетическая терапия рассеянного склероза *Лечащий врач* 2009; (9): 43–46.
- Гусев Е.И., Демина Т.Л., Хачанова Н.В. Сравнительный анализ бета-интерферонов, используемых для лечения рассеянного склероза. *Нейроиммунология* 2003; (1): 45–50.
- Copaxone prescribing information <https://www.copaxone.com/Resources/pdfs/PrescribingInformation.pdf>
- Adamus G., Amundson D., Vainiene M. et al. Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. *J Neurosci Res* 1996; 44: 513–518. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960615)44:6<513::AID-JNR1>3.0.CO;2-E. PMID: 8794942.
- Hernández-Pedro N.Y., Espinosa-Ramirez G., de la Cruz V.P. et al. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 413465. DOI: 10.1155/2013/413465. PMID: 24174969.
- Tsunoda I., Fujinami R.S. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 673–686. DOI: 10.1097/00005072-199606000-00001. PMID: 8642393.
- Пивнева Т.А. Механизмы демиелинизации при рассеянном склерозе. *Нейрофизиология* 2009; 41: 429–437.
- Baker D., Jackson S.J. Models of multiple sclerosis. *ACNR* 2007; 6: 10–12. http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR_JF07_review_model.pdf
- Dal Canto M.C., Melvold R.W., Kim B.S., Miller S.D. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32: 215–229. DOI: 10.1002/jemt.1070320305. PMID: 8527856.
- Marques A., Müller S. Mouse models of autoimmune diseases. *Current Drug Discov Technol* 2009; 6: 262–269. DOI: 10.2174/157016309789869047. PMID: 20025594.
- Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. (ред.) *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль-2С; 2010.

References

- Buzzard K.A., Broadley S.A., Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol. Sci* 2012; 13: 12665–12709. DOI: 10.3390/ijms131012665. PMID: 23202920.
- Kuzina E.S. *Ubiquitin-nezavisimyy proteoliz osnovnogo belka miyelina i yego rol' v razvitiy eksperimental'nogo autoimmunnogo entsefalomyelita*: dis. ... kand. khim. nauk [Ubiquitin-independent proteolysis of the main myelin protein and its role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. dis. ... cand. chem. sci.]. Moscow; 2015. 113 p. <http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf>. (In Russ.)
- Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M., Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9528–9532. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9528. PMID: 1719533.
- Betaferon. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6393.htm (In Russ.)
- Buttmann M., Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 227–239. DOI: 10.1586/14737175.7.3.227. PMID: 17341170.
- Kovarik P., Sauer I., Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology* 2007; 212: 895–901. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.09.011. PMID: 18086388.
- Feng X., Yau D., Holbrook C., Reder A.T. Type I interferons inhibit interleukin-10 production in activated human monocytes and stimulate IL-10 in T cells: implications for Th1-mediated diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 311–319. DOI: 10.1089/107999002753675730. PMID: 12034038.
- Hartung H.P., Gonsette R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X. PMID: 12504397.
- Rituximab. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm. (In Russ.)
- Cross A.H., Stark J.L., Lauber J. et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63–70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029. PMID: 16904756.
- Ransohoff R.M. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622–2629. DOI: 10.1056/NEJMct071462. PMID: 17582072.
- Tanasescu R., Ionete C., Chou I.J., Constantinescu C.S. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J* 2014; 37: 41–49. DOI: 10.4103/2319-4170.130440. PMID: 24732658.
- Milikhina N.V. [The study of the humoral link of specific immunity in the experimental model of multiple sclerosis – allergic encephalomyelitis]. In: *Nauchnoye soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Estestvennyye nauki*. Mater. XXIX mezhdunar. stud. nauch.-prakt. konf [Scientific community of students of the XXI century. Natural Sciences. Materials of the XXIX International Stud. Sci. and Pract. Conference]. Novosibirsk; 2015: 3: 18–24. (In Russ.)
- Zavalishin I.A., Eliseeva D.D. [Pathogenetic therapy of multiple sclerosis] *Lechashchiy vrach* 2009; (9): 43–46. (In Russ.)
- Gusev E.I., Demina T.L., Khachanova N.V. [Comparative analysis of beta-interferons used for the treatment of multiple sclerosis]. *Neyroimmunologiya* 2003; (1): 45–50. (In Russ.)
- Copaxone prescribing information <https://www.copaxone.com/Resources/pdfs/PrescribingInformation.pdf>
- Adamus G., Amundson D., Vainiene M. et al. Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. *J Neurosci Res* 1996; 44: 513–518. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960615)44:6<513::AID-JNR1>3.0.CO;2-E. PMID: 8794942.
- Hernández-Pedro N.Y., Espinosa-Ramirez G., de la Cruz V.P. et al. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 413465. DOI: 10.1155/2013/413465. PMID: 24174969.
- Tsunoda I., Fujinami R.S. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 673–686. DOI: 10.1097/00005072-199606000-00001. PMID: 8642393.
- Pivneva T.A. [Mechanisms of demyelination in multiple sclerosis]. *Neyrofiziologiya* 2009; 41(5): 429–437. (In Russ.)
- Baker D., Jackson S.J. Models of multiple sclerosis. *ACNR* 2007; 6: 10–12. http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR_JF07_review_model.pdf
- Dal Canto M.C., Melvold R.W., Kim B.S., Miller S.D. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32: 215–229. DOI: 10.1002/jemt.1070320305. PMID: 8527856.
- Marques A., Müller S. Mouse models of autoimmune diseases. *Current Drug Discov Technol* 2009; 6: 262–269. DOI: 10.2174/157016309789869047. PMID: 20025594.
- Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. (ed.) *Rukovodstvo po laboratornym zhitovnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh* [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Moscow: Profile-2C; 2010. (In Russ.)

Информация об авторах: Рябцева Мария Сергеевна – к.б.н., эксперт 1 категории лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП». 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. E-mail: infantes@yandex.ru;
Неугодова Н.П. – к.б.н., начальник лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия;
Батуашвили Т.А. – к.б.н., главный эксперт лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия;
Симутенко Л.В. – к.б.н., ведущий эксперт лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

Information about the authors: Mariya S. Ryabtseva, PhD, the 1st category expert of the Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products. 127051, Moscow, Russia, Petrovskiy blrd, 8, build. 2. E-mail: infantes@yandex.ru;
Natalya P. Neugodova, PhD, Head of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia;
Tamara A. Batuashvili, PhD, main expert of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia;
Ludmila V. Simutenko, PhD, leading expert of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia

Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Ю. Чернявский, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Сочетанное поражение верхнего и нижнего мотонейронов является характерным признаком бокового амиотрофического синдрома (БАС), необходимым для постановки диагноза. Диагностика поражения верхнего мотонейрона при БАС основана исключительно на клинических признаках, которые могут не выявляться в дебюте заболевания и при редких формах, протекающих клинически в виде синдрома изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ). Основным методом оценки функционального состояния верхнего мотонейрона при БАС является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), она позволяет оценивать возбудимость моторной коры, проводящую функцию кортикоспинальных трактов, картировать корковые представления мышц. При ТМС у пациентов с БАС регистрируются изменения различных показателей, свидетельствующие как о гипервозбудимости, так и о дегенеративном поражении моторной коры и кортикоспинальных трактов.

Цель исследования. Определить изменения показателей ТМС у пациентов с БАС, патофизиологические механизмы их формирования и возможное диагностическое значение.

Результаты. У 22 пациентов с СИПНМ с применением навигационной ТМС выявлены нарушение внутрикоркового торможения при парной стимуляции и регистрации периода молчания, увеличение моторного порога в доминантном полушарии, уменьшение взвешенной площади и реорганизация корковых представительства мышцы кисти.

Выводы. Полученные данные позволяют рассматривать навигационную ТМС в качестве перспективной технологии выявления поражения верхнего мотонейрона у пациентов с БАС.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, боковой амиотрофический склероз, синдром нижнего мотонейрона, гипервозбудимость моторной коры, картирование коркового представительства мышцы.

Для цитирования: Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 45–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7

Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation

Ilya S. Bakulin, Aleksandra G. Poydasheva, Andrey Yu. Chernyavsky, Natal'ya A. Suponeva, Maria N. Zakharova, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Coexistent involvement of upper and lower motor neurons is a characteristic feature of amyotrophic lateral syndrome (ALS) necessary for the diagnosis. Diagnosis of upper motor neuron involvement in ALS is based solely on clinical features, which may not be detected at the disease onset and in rare forms manifesting clinically as the local lower motor neuron syndrome (LLMNS). The main method of assessment of the functional state of the upper motor neuron in ALS is transcranial magnetic stimulation (TMS). It allows assessing the excitability of motor cortex, corticospinal path function, and mapping of cortical representation of the muscles. In patients with ALS changes of various indicators demonstrating hyperexcitability as well as degenerative lesions of the motor cortex and the corticospinal tracts are recorded on TMS.

Objective: to discuss changes in the TMS in patients with LAS, pathophysiological mechanisms of their formation and possible diagnostic value.

Results. In 22 patients with LLMNS, navigation TMS revealed disturbances of intracortical suppression on paired stimulation with recording period of silence, increase of motor threshold in dominant hemisphere, decrease of the weighted square and reorganization of cortical representations of the hand muscles.

Conclusion. The data obtained allow to consider navigation TMS as a promising technology for identifying upper motor neuron involvement in patients with ALS.

Keywords: *transcranial magnetic stimulation, amyotrophic lateral sclerosis, the syndrome of lower motor neuron, hyperexcitability of the motor cortex, the cortical mapping of the representation of the muscles.*

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. [Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 45–54 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.7

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов [1]. Этот признак, впервые отмеченный еще J.M. Charcot, является наиболее характерной клинической и патоморфологической особенностью БАС, лежащей в основе постановки диагноза согласно современным диагностическим критериям [2, 3].

В то время как для выявления поражения нижнего мотонейрона при БАС используется игольчатая электромиография, верификация поражения верхнего мотонейрона основана исключительно на клинических признаках: спастичности, гиперрефлексии, патологических рефлексах, клонусах и других проявлениях пирамидного синдрома [2]. Однако эти признаки у части пациентов с БАС (7–10%) могут не выявляться, особенно на ранних этапах развития болезни [4, 5]. Кроме того, при некоторых формах БАС, таких как прогрессирующая мышечная атрофия, синдром свисающих рук и синдром свисающих ног, клиническая картина на протяжении всей болезни может быть представлена синдромом изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ), даже несмотря на наличие патоморфологических признаков поражения моторной коры у 50–85% пациентов [6, 7]. Нозологическая самостоятельность этих форм остается предметом дискуссий, однако преобладает точка зрения о необходимости рассматривать их в качестве вариантов БАС, представляющего единый континуум форм с различным по степени выраженности поражением верхнего и нижнего мотонейронов [8–11].

Важность выявления поражения верхнего мотонейрона связана с тем, что причиной развития СИПНМ может быть не только БАС, но и другие заболевания (спинальные мышечные амиотрофии, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, болезнь Хираямы, моторная мультифокальная невропатия и др.), многие из которых являются курабельными или характеризуются более благоприятным прогнозом [7, 12, 13]. Несовершенство диагностических критериев приводит к тому, что при вариантах БАС, протекающих с СИПНМ, среднее время от начала заболевания до постановки диагноза составляет 19,7–27,4 мес, что больше, чем при классическом БАС (11,2–14,7 мес) [14]. Кроме того, в этих случаях наблюдается высокая частота диагностических ошибок. Например, при синдроме свисающих рук более чем в половине случаев устанавливается ошибочный диагноз другого заболевания [15]. С другой стороны, у каждого пятого больного с СИПНМ ошибочно диагностируется БАС [16].

Низкая чувствительность данных клинического обследования в выявлении поражения верхнего мотонейрона значительно затрудняет диагностику БАС. Это приводит к задержке начала патогенетической терапии, позднему

включению пациентов в клинические исследования, затрудняет планирование паллиативной помощи и имеет негативные психологические последствия как для самого пациента, так и для его окружения [5]. Разработка методов объективной диагностики поражения верхнего мотонейрона наряду с поиском биохимических и молекулярно-генетических биомаркеров является ведущим направлением улучшения диагностики БАС.

Основными методами выявления структурного и функционального поражения верхнего мотонейрона при БАС являются нейровизуализация и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). При проведении магнитно-резонансной (МР) томографии в стандартных режимах у этих пациентов может выявляться гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов, однако данный признак не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью [5]. При использовании современных методов нейровизуализации (МР-морфометрия, диффузионно-тензорная МР-томография, МР-спектроскопия, функциональная МР-томография покоя и с парадигмой, позитронно-эмиссионная томография и др.) возможна более тонкая оценка структурных и функциональных изменений моторных и немоторных регионов головного мозга [17–20]. Относительно диагностической значимости этих методов получены противоречивые результаты. Возможность их применения для диагностики БАС, особенно у пациентов с СИПНМ, окончательно не изучена.

Основным методом нейрофизиологической оценки функционального состояния верхнего мотонейрона является ТМС. В настоящей статье обсуждается возможность применения ТМС для выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС: анализируются основные изменения, механизм их формирования, диагностическое значение; приводятся собственные данные об отклонениях показателей ТМС у пациентов с СИПНМ.

Транскраниальная магнитная стимуляция как технология выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС

ТМС – метод неинвазивной стимуляции головного мозга переменным магнитным полем, приводящим к формированию индуцированного электрического поля в ткани мозга и потенциала действия в нейронах, расположенных в месте предъявления стимулов. При ТМС первичной моторной коры возбуждение различных популяций корковых мотонейронов приводит к формированию потенциала действия в гигантских пирамидных клетках Беца с последующим распространением возбуждения по кортикоспинальным путям до спинного мозга и далее, к мышцам. Регистрация сокращения мышечных волокон с помощью электромиографии в виде вызванного моторного ответа (ВМО) позволяет количественно оценить последствия стимуляции моторной коры с высоким временным разрешением, определять возбудимость моторной коры, проводящую функ-

цию кортикоспинальных трактов, проводить картирование коркового представительства отдельных мышц [21].

В исследованиях с применением фармако-ТМС подхода и моделированием взаимодействия переменного магнитного поля с кортикальными нейрональными контурами показано участие в формировании определяемых при ТМС параметров разных популяций нейронов, медиаторных систем и ионных каналов. Результаты этих работ имеют большое значение для интерпретации изменений показателей ТМС при различных заболеваниях [21, 22].

В проведенных к настоящему времени исследованиях у пациентов с БАС выявлены различные изменения показателей ТМС [5, 23–25], которые могут быть условно разделены на две группы [26]:

- признаки гипервозбудимости моторной коры и нарушения внутрикоркового торможения – уменьшение моторного порога (МП) ВМО, увеличение амплитуды ВМО, уменьшение продолжительности коркового периода молчания (КПМ), уменьшение внутрикоркового торможения при регистрации феномена короткоинтервального коркового торможения (англ. – short-interval cortical inhibition, SICI), увеличение внутрикоркового облегчения (англ. – intracortical facilitation, ICF);
- признаки дегенерации моторной коры и кортикоспинальных трактов – увеличение МП, уменьшение амплитуды ВМО, увеличение латентности ВМО и времени центрального моторного проведения (ВЦМП), нарушение проведения возбуждения при тройной стимуляции.

Развитие гипервозбудимости моторной коры при БАС связано с несколькими факторами: увеличением возбудимости мембран нейронов, изменением функциональных свойств ионных каналов, усилением глутаматергической и уменьшением тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии [23, 26–28]. В частности, в экспериментальных исследованиях на модельных животных при БАС выявлено увеличение плотности потенциалзависимых Na^+ -каналов, увеличение проводимости K^+ -каналов, увеличение экспрессии рецепторов глутамата, а также уменьшение экс-

прессии его переносчиков, что в совокупности приводит к развитию гипервозбудимости на клеточном уровне [26, 29]. Эти факторы могут объяснять уменьшение МП при проведении ТМС в случае БАС, поскольку основной вклад в формирование МП вносят проводимость Na^+ -каналов и глутаматергическая нейротрансмиссия через AMPA-рецепторы глутамата [23].

В последние годы активно изучается нарушение при БАС тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии, обусловленное дегенерацией интернейронов неокортекса, убедительные доказательства которой получены как в экспериментальных исследованиях, так и у пациентов с БАС в патоморфологических и нейровизуализационных исследованиях [29–31]. При проведении ТМС тормозная нейротрансмиссия может относительно селективно оцениваться при регистрации КПМ и внутрикоркового торможения при стимуляции парными стимулами (SICI) [23]. Оценка SICI предполагает определение модулирующего влияния на амплитуду ВМО при надпороговой стимуляции предшествующего за 2–8 мс подпорогового кондиционирующего стимула при сравнении с амплитудой ВМО при предъявлении только надпорогового стимула. Уменьшение в этом случае амплитуды ВМО обусловлено внутрикорковым торможением через ГАМК_A-рецепторы. КПМ (подавление произвольной мышечной активности в течение нескольких сотен миллисекунд после предъявления одиночного стимула) обусловлен внутрикорковым торможением через ГАМК_B-рецепторы [21]. Уменьшение выраженности SICI и уменьшение продолжительности КПМ у пациентов с БАС подтверждают нарушение при этом заболевании тормозной нейротрансмиссии в моторной коре. Уменьшение тормозной нейротрансмиссии также является одним из факторов увеличения при БАС амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции [23–25]. Патологическая интерпретация основных признаков гипервозбудимости моторной коры при БАС представлена в табл. 1.

Развитие гипервозбудимости моторной коры при БАС является самым ранним признаком поражения моторной коры, регистрируемым до поражения кортикоспинальных

Таблица 1. Потенциальные механизмы формирования ТМС-признаков гипервозбудимости моторной коры при БАС [26]

Table 1. Potential mechanisms of forming TMS-signs of hyperexcitability of the motor cortex in LAS [26]

Признак / Sign	Механизм / Mechanism
↓ МП / Motor threshold	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через AMPA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via AMPA-receptors ↑ Натриевого тока вследствие увеличения плотности и/или изменения функциональных свойств Na^+ -каналов / Sodium current caused by thickening and/or alteration of Na^+ channels functionality
↑ Амплитуды ВМО / Ranges of evoked motor response	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через AMPA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via AMPA-receptors ↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии / Inhibitor GABAergic neurotransmission
↓ КПМ / Cortical period of silence	↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии через ГАМК _B -рецепторы / Inhibitor GABAergic neurotransmission via GABA _B -receptors
↓ SICI	↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии через ГАМК _A -рецепторы / Inhibitor GABAergic neurotransmission via GABA _A -receptors ↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via NMDA-receptors
↑ ICF	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via NMDA-receptors

Примечание: ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение.

Note: ↓ – decrease; ↑ – increase.

путей (по величине ВЦМП) и нижнего мотонейрона (по данным электромиографии) [32]. Кроме того, показана возможность регистрации гипервозбудимости моторной коры (снижение SIC1) у бессимптомных носителей мутаций в гене цитозольной Cu/Zn-супероксиддисмутазы (*SOD1*) [33]. Это согласуется с результатами экспериментальных исследований, показавших, что развитие гипервозбудимости у модельных животных является одним из ранних событий и предшествует появлению морфологических изменений мотонейронов [34]. Гипервозбудимость моторной коры может использоваться для проведения дифференциальной диагностики БАС с различными БАС-подобными синдромами, вызванными поражением периферического нейромоторного аппарата [35]. Уменьшение КПМ позволяет дифференцировать БАС от других причин СИПНМ с чувствительностью и специфичностью 85,7% и 100% соответственно [36]. Гипервозбудимость моторной коры выявлена также у пациентов с синдромами свисающих рук [37] и ног [38].

Нарушение проводящей функции кортикоспинальных трактов, определяемое по повышению латентности ВМО, увеличению ВЦМП и нарушению проведения при тройной стимуляции, наиболее вероятно обусловлено аксональной дегенерацией кортикоспинальных трактов, прежде всего быстропроводящих волокон, а также увеличением десинхронизации нисходящих волн возбуждения [5].

До настоящего времени диагностическая значимость ТМС при БАС остается недостаточно изученной. Получены противоречивые данные относительно чувствительности и специфичности отдельных показателей у пациентов с разными формами заболевания. Например, чувствительность такого показателя, как ВЦМП, в выявлении поражения верхнего мотонейрона у пациентов с классическим БАС, по данным разных авторов, варьирует от 16 до 100% [5], а у пациентов с клинически изолированным поражением нижнего мотонейрона — от 30 до 60% [7]. Одной из причин противоречивости результатов, вероятно, являются методические проблемы, обусловленные гетерогенностью обследуемых популяций пациентов и техническими аспектами проведения исследования.

Сложность интерпретации результатов ТМС связана с развитием при БАС как гипервозбудимости, так и дегенерации моторной коры. По образному выражению, моторная кора при БАС является «умирающей, но гипервозбудимой» [28], что приводит к разнонаправленным изменениям отдельных показателей на разных стадиях заболевания. Наиболее наглядно это проявляется при анализе МП. В дебюте заболевания МП при БАС может уменьшаться, однако затем по мере нарастания дегенерации мотонейронов коры прогрессивно увеличивается вплоть до невозможности индуцировать ВМО даже при стимуляции с максимальной интенсивностью [23, 25]. Подобные разнонаправленные изменения, а также наличие стадии псевдонормализации (при переходе от гипер- к гиповозбудимости) существенно затрудняют интерпретацию результатов обследования конкретного пациента и делают необходимым проведение исследования в динамике. В то же время такие признаки гипервозбудимости моторной коры, как уменьшение выраженности SIC1 и КПМ, могут регистрироваться при наличии дегенеративного поражения, в связи с чем представляют большой интерес в качестве потенциальных диагностических маркеров заболевания.

Диагностическую значимость ТМС при БАС оценивали в двух крупных проспективных исследованиях [39, 40]. В исследовании [39] (82 пациента) показано, что изменение ряда показателей ТМС наблюдаются независимо от диагностической категории («возможный БАС» или «вероятный/достоверный БАС» в соответствии с критериями Аваджи—Шима. У пациентов с диагнозом «возможный БАС» гипервозбудимость моторной коры выявлена в 54% случаев, увеличение ВЦМП — в 56%, отсутствие ВМО — в 27%. При анализе всех показателей ТМС становится возможным изменить категорию диагноза у 88% пациентов с «возможный» на «вероятный/достоверный». В самом крупном до настоящего времени исследовании [40] (282 пациентов) изменение показателей ТМС выявлено у 70% пациентов с возможным БАС или подозрением на БАС. Показано, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами поражения верхнего мотонейрона являются уменьшение SIC1 и КПМ.

Еще одним перспективным маркером поражения верхнего мотонейрона при БАС является изменение размеров и формы корковых представительств отдельных мышц, получаемых при проведении ТМС-картирования [41]. М. De Carvalho с соавт. продемонстрировали у 11 пациентов с БАС с различной степенью достоверности диагноза уменьшение в течение года площади корковых представительств *m. abductor digiti minimi* на 25% и нормализованного объема представительств на 47% относительно исходных показателей [42]. В исследовании с применением навигационной ТМС у пациентов с БАС выявлено статистически значимое уменьшение объема корковых представительств *m. abductor pollicis brevis* (АРВ), коррелирующее с тяжестью заболевания. Кроме того, у пациентов с БАС выявлена реорганизация корковых представительств — мозаичность, а также смещение карт в сторону премоторной коры и коры постцентральной извилины [43].

Изменения показателей ТМС у пациентов без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона изучены недостаточно, однако в нескольких исследованиях показана возможность регистрации гипервозбудимости моторной коры [36–38]. Картирование коркового представительства мышц у пациентов с СИПНМ до настоящего времени не проводилось. Ниже мы приводим результаты собственного исследования с применением навигационной ТМС для выявления признаков поражения верхнего мотонейрона у пациентов с СИПНМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 22 пациента с СИПНМ: возраст — 59 (47–60) лет, 10 (45%) мужчин. Критерием включения в исследование было наличие асимметричного СИПНМ (наличие слабости, гипотрофии мышц, снижения сухожильных рефлексов) при подтверждении нейронального уровня поражения по данным электромиографии и отсутствии чувствительных нарушений. Перед включением в исследование проводили тщательное обследование пациентов (стимуляционная и игольчатая электромиография, МР-томография головного мозга, позвоночника и спинного мозга, лабораторные исследования, в отдельных случаях — генетические, серологические и иммунологические исследования) для исключения БАС-подобных синдромов. На момент включения в исследование у 10 пациентов поражение нижнего мотонейрона определялось только на одном уровне цереброспинальной оси. Во всех этих случаях про-

грессирование заболевания в виде вовлечения в патологический процесс новых уровней цереброспинальной оси выявлено при динамическом наблюдении в течение 6–12 мес. Таким образом, во всех случаях мог быть установлен диагноз БАС в соответствии с рекомендациями по пересмотру критериев El Escorial 2015 г. [10].

На момент включения в исследование длительность заболевания составляла 18 (10–35) мес, тяжесть неврологического дефицита по шкале ALS FRS-R – 41 (36–43) балла. У большинства пациентов ($n=20$) отмечен медленный темп прогрессирования заболевания (потеря менее 10 баллов по ALS FRS-R в течение 12 мес). У 12 пациентов была пояснично-крестцовая форма заболевания, у 5 – шейно-грудная, у 5 – бульбарная.

Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев: возраст – 48 (29–58) лет, 5 (42%) мужчин. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не выявлено. Все участники исследования были правшами.

Всем участникам исследования выполняли МР-томографию головного мозга в режиме T1 MPR (Multiplanar reconstruction) на томографе «Magnetom Verio» («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

Проведение навигационной ТМС на аппарате «NBS eXimia Nexstim» (Nexstim Plc, Финляндия) включало определение пассивного МП, ВЦМП, КПМ, SIC1, ICF, картирование коркового представительства АРВ. Выбор АРВ связан с ее ранним и частым поражением при БАС [44]. Для определения МП, ВЦМП и картирования коркового представительства АРВ использовали 8-образную катушку с бифазной формой импульсов, для парной стимуляции и определения КПМ – 8-образную катушку с монофазной формой импульсов. Локализация электродов для записи накожной электромиографии: активный – над брюшком АРВ, неактивный – на 2 см дистальнее, заземляющий – на верхней трети предплечья правой руки.

После предварительной стимуляции области потенциальной локализации коркового представительства АРВ (в пределах прецентральной извилины, области hand knob) в точке с максимальной амплитудой ВМО определяли пассивный МП с использованием алгоритма Rossini–Rothwell [21]. ВЦМП определяли как разность между минимальной латентностью ВМО, получаемого при стимуляции в горячей точке с интенсивностью 110% от МП, и латентностью ВМО, получаемого при фораминальной стимуляции (на уровне тел позвонков C7–C8, на 1–2 см латеральнее средней линии) с интенсивностью 80–100% от максимальной мощности стимулятора.

Парную стимуляцию проводили со следующими параметрами: интенсивность кондиционирующего стимула – 90% от МП, тестового стимула – 110% от МП; межстимульный интервал при определении SIC1 – 2 мс, ICF – 12 мс. Выраженность феноменов SIC1 и ICF определяли как частоту средней амплитуды ВМО при парной стимуляции и средней амплитуды ВМО при одноимпульсной стимуляции (англ. – single pulse, SP) с интенсивностью 110% от МП (SIC1/SP и ICF/SP). Анализировали средние значения, полученные при предъявлении 10 пар стимулов или 10 одиночных стимулов. КПМ определяли от момента начала ВМО до восстановления произвольной мышечной активности с амплитудой не ниже предшествующей и продолжи-

тельностью более 100 мс при проведении одноимпульсной стимуляции (110% от МП) на фоне произвольного сокращения мышцы-мишени (20–40% от максимального) [21]. Анализировали среднее значение, полученное при предъявлении 5–10 стимулов.

Картирование коркового представительства АРВ проводили с интенсивностью 110% от МП. Для построения карт коркового представительства АРВ определяли точки, при стимуляции которых регистрируется ВМО с амплитудой более 50 мкВ. Продвижение в стороны осуществляли до получения как минимум 2 точек, при стимуляции которых ВМО не регистрируется. Анализировали площадь ($см^2$) и взвешенную площадь ($см^2 \times мВ$) корковых представительства с использованием метода тесселяции Вороного в оригинальном программном обеспечении [41], проводили визуальный анализ полученных корковых представительства.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20» («IBM», США). Нормальность распределения не определяли, в связи с чем использовали непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; HQ]). Сравнение групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении всех нейрофизиологических показателей у пациентов с СИПНМ и здоровых добровольцев статистически значимых межполушарных различий не выявлено. У пациентов с СИПНМ отмечено статистически значимое увеличение пассивного МП при стимуляции левого полушария, в то время как значения пассивного МП, полученные при стимуляции правого полушария, статистически значимо не различались (табл. 2). Статистически значимых различий по ВЦМП между группами не было.

При проведении стимуляции парными стимулами у здоровых добровольцев значение SIC1/SP составляло без учета разделения на полушария 0,2–1,0; ICF/SP – 1,2–5,8. У пациентов с СИПНМ в 8 случаях при стимуляции правого полушария и в 10 случаях при стимуляции левого полушария выявлена инверсия этого феномена со значением SIC1/SP > 1. При проведении статистического анализа у пациентов с СИПНМ выраженность феномена SIC1 статистически значимо уменьшалась (увеличивалось отношение SIC1/SP) при стимуляции как правого, так и левого полушария, что свидетельствует о нарушении внутрикоркового торможения. Значения ICF/SP между группами статистически значимо не различались.

У пациентов с СИПНМ выявлено статистически значимое билатеральное уменьшение продолжительности КПМ, что также является признаком нарушения внутрикоркового торможения и гипервозбудимости моторной коры (табл. 2).

При сравнении собственно площади корковых представительства АРВ статистически значимых различий между группами не выявлено, однако у пациентов с СИПНМ статистически значимо уменьшалась взвешенная площадь корковых представительства АРВ как в правом, так и в левом полушарии.

Таблица 2. Результаты навигационной ТМС у пациентов с СИПНМ при сравнении со здоровыми добровольцами

Table 2. Results of navigation TMS in patients with LLMNS in comparison with healthy volunteers

Показатель / Indicator	Полушарие / Hemisphere	Контроль / Control (n=12)	СИПНМ / LLMNS (n=22)	p
Пассивный МП, % / Passive motor threshold, %	Правое / Right	37 [33; 42]	40 [35; 48]	0,31
	Левое / Left	36 [33; 41]	42* [40; 51]	0,014
ВЦМП, мс / Time of central motor conduction, msec	Правое / Right	7,0 [6,3; 8,6]	7,8 [7,3; 9,0]	0,08
	Левое / Left	7,5 [6,5; 8,0]	7,4 [7,0; 10,4]	0,30
SICI/SP	Правое / Right	0,39 [0,32; 0,79]	0,90* [0,71; 1,12]	0,02
	Левое / Left	0,57 [0,29; 0,75]	1,11* [0,91; 1,25]	0,002
ICF/SP	Правое / Right	2,74 [1,50; 4,40]	3,50 [2,40; 4,30]	0,71
	Левое / Left	3,00 [1,91; 3,30]	2,43 [1,83; 4,50]	0,58
КПМ, мс / Cortical period of silence, ms	Правое / Right	145,4 [138,0; 152,6]	122,3 [98,2; 150,7]	0,03
	Левое / Left	149,0 [138,0; 152,0]	120,7* [102,3; 145,6]	0,02
Площадь коркового представительства APB, см ² / Square of cortical representation of <i>m. abductor pollicis brevis</i> , cm ²	Правое / Right	4,37 [3,76; 5,01]	4,61 [2,68; 5,51]	0,81
	Левое / Left	4,48 [3,25; 5,53]	4,53 [3,44; 7,30]	0,75
Взвешенная площадь коркового представительства APB, см ² ×мВ / Weighted square of cortical representation of <i>m. abductor pollicis brevis</i> , cm ² ×mV	Правое / Right	2,20 [0,64; 3,05]	0,68* [0,27; 1,55]	0,03
	Левое / Left	1,76 [1,07; 2,63]	0,60* [0,25; 1,30]	0,01

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контролем.
Note: *p<0,05 in comparison with control group.

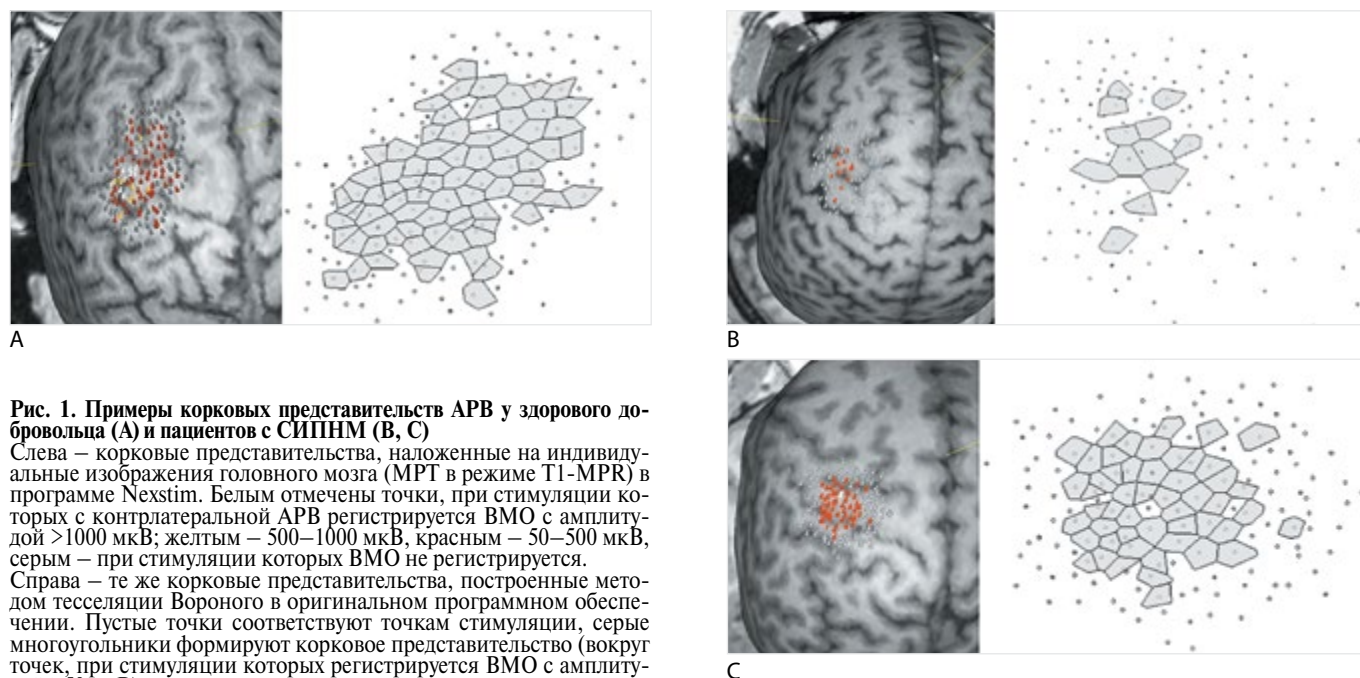


Рис. 1. Примеры корковых представств APB у здорового добровольца (А) и пациентов с СИПНМ (В, С)

слева – корковые представительства, наложенные на индивидуальные изображения головного мозга (МРТ в режиме T1-MPR) в программе Nexstim. Белым отмечены точки, при стимуляции которых с контралатеральной APB регистрируется ВМО с амплитудой >1000 мкВ; желтым – 500–1000 мкВ, красным – 50–500 мкВ, серым – при стимуляции которых ВМО не регистрируется. Справа – те же корковые представительства, построенные методом тесселяции Вороного в оригинальном программном обеспечении. Пустые точки соответствуют точкам стимуляции, серые многоугольники формируют корковое представительство (вокруг точек, при стимуляции которых регистрируется ВМО с амплитудой >50 мкВ).

В – пример резкого уменьшения площади коркового представительства APB у пациента с СИПНМ. В другом случае при сохранении нормальной площади уменьшена взвешенная площадь коркового представительства – все ВМО, кроме одного (белая точка), имеют амплитуду <500 мкВ (красные точки)

Fig. 1. Examples of cortical representations of the *m. abductor pollicis brevis* (APB) in healthy volunteers (A) and patients with LLMNS (B, C)

At the left – cortical representation imposed on individual images of the brain (MRI T1 mode-MPR) in the program Nexstim. In white there marked points where evoked motor response (EMR) with an amplitude of >1000 μV is registered when being stimulated with contralateral APB; in yellow – 500–1000 μV, in red – 50–500 μV, in grey – when EMR is not registered after stimulation. At the right – the same cortical representations, charted by Voronoy tessellation method in the original software. Empty points correspond to points of stimulation, grey polygons form cortical representation (around points where being stimulated EMR >50 μV is registered). B – an example of a abrupt shrinkage of the area of the cortical representation of the APB in a patient with LLMNS. In the other case, while maintaining normal square there seen the reduced weighted area of the cortical representation – all EMRs, except one (white point) are ranged <500 μV (red points)

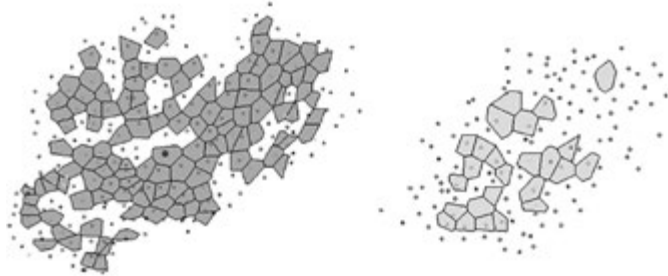


Рис. 2. Примеры несвязанных корковых представлений АРВ у здорового добровольца (слева) и пациента с СИПНМ (справа)

Fig. 2. Examples of unrelated cortical representations of the *m. abductor pollicis brevis* in healthy volunteer (left) and patient with LLMNS (right)

С учетом полученных результатов определения площади и взвешенной площади, а также визуального анализа было выделено несколько особенностей реорганизации корковых представлений АРВ у пациентов с СИПНМ (рис. 1). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при проведении группового анализа, в 8 (18%) случаях выявлено выраженное уменьшение площади коркового представительства (менее минимального значения, полученного у здоровых лиц), в отдельных случаях ВМО регистрировались при стимуляции единичных точек (рис. 1 В). Во всех случаях уменьшение площади корковых представительства является асимметричным и выявляется контрлатерально стороне с более выраженной симптоматикой. В случаях сохранения нормальной площади снижается взвешенная площадь коркового представительства в связи с низкой амплитудой ВМО при стимуляции большинства точек (рис. 1 С). В части случаев у пациентов с СИПНМ корковые представительства были несвязанными, что при визуальном анализе определялось как феномен мозаичности, ранее описанный у пациентов с БАС [43]. Несвязанность карт может регистрироваться и в норме, однако у пациентов с СИПНМ она выражена в большей степени (рис. 2). Данный феномен был определен визуально, для его дальнейшего изучения необходима разработка методов математического анализа несвязанности карт с возможностью получения количественных характеристик.

Обсуждение

Полученные данные, свидетельствующие о нарушении при СИПНМ внутрикоркового торможения при стимуляции парными стимулами и определении КПП, согласуются с результатами ранее проведенных исследований с включением пациентов с различными формами синдрома нижнего мотонейрона [36–38, 40]. Кроме того, наши данные подтверждают возможность регистрации нарушения внутрикоркового торможения раньше дегенеративного поражения кортикоспинальных трактов [32]. На это указывает отсутствие статистически значимого увеличения ВЦМП у пациентов с СИПНМ. В совокупности с возможностью выявления нарушения внутрикоркового торможения на досимптомной стадии [33] это свидетельствует о том, что данный феномен может быть одним из наиболее ранних нейрофизиологических признаков нейродегенеративного

поражения моторной коры, что определяет перспективы его применения как диагностического биомаркера заболевания.

У пациентов с СИПНМ нами выявлено асимметричное увеличение пассивного МП только в левом (доминантном) полушарии. В исследовании M.S. Devine и соавт. (2017) показано, что при БАС более выраженная атрофия первичной моторной коры в области локализации коркового представительства мышц рук наблюдается в доминантном полушарии независимо от стороны начала заболевания [45]. Это соответствует более частому началу заболевания с поражения правой руки [46]. Напротив, P. Menon и соавт. (2017) у пациентов с БАС выявлено уменьшение МП в доминантном полушарии по сравнению с недоминантным [47]. Можно предположить, что морфофункциональные особенности определяют более раннее развитие гипервозбудимости моторной коры доминантного полушария, что определяет более выраженное поражение, приводящее по мере прогрессирования заболевания к увеличению МП. Для уточнения роли межполушарной асимметрии необходимы проспективные исследования с оценкой изменений возбудимости моторной коры в динамике.

У пациентов с СИПНМ не выявлено статистически значимого уменьшения площади корковых представительства, ранее показанного у пациентов с классическим БАС [43]. Однако взвешенная площадь у пациентов с СИПНМ статистически значимо меньше, что обусловлено низкими значениями амплитуды ВМО при стимуляции большинства точек в пределах коркового представительства. Это может быть связано с уменьшением плотности корковых мотонейронов, а также реорганизацией корковых представительства, в частности, мозаичностью, приводящей к увеличению вклада точек, расположенных на периферии коркового представительства.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о возможности выявления с помощью навигационной ТМС у пациентов с СИПНМ признаков поражения верхнего мотонейрона в виде нарушения внутрикоркового торможения, увеличения МП в доминантном полушарии и уменьшения взвешенной площади корковых представительства.
2. В будущем необходимы уточнение чувствительности и специфичности ТМС у пациентов с различными формами БАС, проведение исследований в динамике и сопоставление с результатами нейровизуализационных исследований, что может способствовать уточнению патофизиологии поражения моторной коры и разработке диагностических и прогностических биомаркеров заболевания.
3. Полученный нами опыт демонстрирует важность оценки не только размерных характеристик, но и паттернов реорганизации корковых представительства мышц с разработкой методов их математического анализа.

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

Список литературы

1. Захарова М.Н., Брылев Л.В., Авдюнина И.А. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. (ред.) *Неврология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018; (1): 644–662.
2. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–299. PMID: 11464847.
3. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
4. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 659–662. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302315. PMID: 22496581.
5. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.
6. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252–1258. PMID: 12707426.
7. Liewluck T., Saperstein D.S. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33: 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005. PMID: 26515620.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–1194. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30199-5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 661–670. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.184. PMID: 25311585.
10. Ludolph A., Drory V., Hardiman O. et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 291–292. DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183. PMID: 26121170.
11. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20.
12. Garg N., Park S.B., Vucic S. et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474–483. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313526. PMID: 28003344.
13. Sanderson A.B., Arnold W.D., Elsheikh B., Kissel J.T. The clinical spectrum of isolated peripheral motor dysfunction. *Muscle Nerve* 2015; 51: 358–362. DOI: 10.1002/mus.24326. PMID: 25042002.
14. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087–1094. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543.
15. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016; 263: 390–395. DOI: 10.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
16. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 58: 1593–1596. PMID: 12058084.
17. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1228–1240. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70167-X. PMID: 25453462.
18. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 467560. DOI: 10.1155/2014/467560. PMID: 24949452.
19. Grolez G., Moreau C., Danel-Brunaud V. et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16: 155. DOI: 10.1186/s12883-016-0672-6. PMID: 27567641.
20. Бакулин И.С., Червяков А.В., Кремнева Е.И. и др. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 10: 72–82. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11.
21. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
22. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018. PMID: 23407686.
23. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.
24. Vucic S., Kiernan M.C. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 91–106. DOI: 10.1007/s13311-016-0487-6. PMID: 27830492.
25. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diag-

References

1. Zakharova M.N., Brylev L.V., Avdyunina I.A. et al. [Amyotrophic lateral sclerosis]. In: Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. (eds.) *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo [Neurology. National guide]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; (1): 644–662. (In Russ.).
2. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–299. PMID: 11464847.
3. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
4. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 659–662. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302315. PMID: 22496581.
5. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.
6. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252–1258. PMID: 12707426.
7. Liewluck T., Saperstein D.S. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33: 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005. PMID: 26515620.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–1194. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30199-5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 661–670. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.184. PMID: 25311585.
10. Ludolph A., Drory V., Hardiman O. et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 291–292. DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183. PMID: 26121170.
11. Bakulin I.S., Zakroyshikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. *Neuromuscular Diseases* 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. (In Russ.).
12. Garg N., Park S.B., Vucic S. et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474–483. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313526. PMID: 28003344.
13. Sanderson A.B., Arnold W.D., Elsheikh B., Kissel J.T. The clinical spectrum of isolated peripheral motor dysfunction. *Muscle Nerve* 2015; 51: 358–362. DOI: 10.1002/mus.24326. PMID: 25042002.
14. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087–1094. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543.
15. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016; 263: 390–395. DOI: 10.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
16. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 58: 1593–1596. PMID: 12058084.
17. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1228–1240. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70167-X. PMID: 25453462.
18. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 467560. DOI: 10.1155/2014/467560. PMID: 24949452.
19. Grolez G., Moreau C., Danel-Brunaud V. et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16: 155. DOI: 10.1186/s12883-016-0672-6. PMID: 27567641.
20. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I. et al. [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 10: 72–82. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11. (In Russ.).
21. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
22. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018. PMID: 23407686.
23. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.
24. Vucic S., Kiernan M.C. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 91–106. DOI: 10.1007/s13311-016-0487-6. PMID: 27830492.
25. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diag-

- nostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
26. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.). *Novel aspects of amyotrophic lateral sclerosis*. Rijeka: InTech; 2016: 47–72.
27. Vucic S., Cheah B.C., Kiernan M.C. Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009; 220: 177–182. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.017. PMID: 19716820.
28. Bae J.S., Simon N.G., Menon P. et al. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol* 2013; 9: 65–74. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.2.65. PMID: 23626643.
29. Do-Ha D., Buskila Y., Ooi L. Impairments in motor neurons, interneurons and astrocytes contribute to hyperexcitability in ALS: underlying mechanisms and paths to therapy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 1410–1418. DOI: 10.1007/s12035-017-0392-y. PMID: 28160214.
30. Turner M.R., Kiernan M.C. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13: 245–250. DOI: 10.3109/17482968.2011.636050. PMID: 22424125.
31. Clark R., Blizzard C., Dickson T. Inhibitory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: future therapeutic opportunities. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5: 511–525. DOI: 10.2217/nmt.15.49. PMID: 26619150.
32. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability precedes lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 803–809. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.023. PMID: 25227219.
33. Vucic S., Nicholson G.A., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 6): 1540–1550. DOI: 10.1093/brain/awn071. PMID: 18469020.
34. van Zundert B., Izaurieta P., Fritz E., Alvarez F.J. Early pathogenesis in the adult-onset neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3301–3312. DOI: 10.1002/jcb.24234. PMID: 22740507.
35. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1860–1866. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062. PMID: 21382747.
36. Attarian S., Azulay J.P., Lardillier D. et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35–42. PMID: 15589181.
37. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 849–852. PMID: 17210625.
38. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Cortical contributions to the flail leg syndrome: Pathophysiological insights. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; 17: 389–396. DOI: 10.3109/21678421.2016.1145232. PMID: 26888565.
39. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1451–1457. DOI: 10.1111/ene.12422. PMID: 24698287.
40. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 478–484. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9. PMID: 25843898.
41. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017; 2: 21–25.
42. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L., Ducla-Soares E. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22(12): 1684–1692. PMID: 10567081.
43. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
44. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. et al. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e87124. DOI: 10.1371/journal.pone.0087124. PMID: 24475241.
45. Devine M.S., Pannek K., Coulthard A. et al. Exposing asymmetric gray matter vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 782–787. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.006. PMID: 25844330.
46. Ravits J., Paul P., Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2007; 68: 1571–1575. PMID: 17485643.
47. Menon P., Geevasinga N., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 816–824. DOI: 10.1111/ene.13295. PMID: 28436181.
- nostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
26. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.). *Novel aspects of amyotrophic lateral sclerosis*. Rijeka: InTech; 2016: 47–72.
27. Vucic S., Cheah B.C., Kiernan M.C. Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009; 220: 177–182. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.017. PMID: 19716820.
28. Bae J.S., Simon N.G., Menon P. et al. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol* 2013; 9: 65–74. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.2.65. PMID: 23626643.
29. Do-Ha D., Buskila Y., Ooi L. Impairments in motor neurons, interneurons and astrocytes contribute to hyperexcitability in ALS: underlying mechanisms and paths to therapy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 1410–1418. DOI: 10.1007/s12035-017-0392-y. PMID: 28160214.
30. Turner M.R., Kiernan M.C. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13: 245–250. DOI: 10.3109/17482968.2011.636050. PMID: 22424125.
31. Clark R., Blizzard C., Dickson T. Inhibitory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: future therapeutic opportunities. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5: 511–525. DOI: 10.2217/nmt.15.49. PMID: 26619150.
32. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability precedes lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 803–809. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.023. PMID: 25227219.
33. Vucic S., Nicholson G.A., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 6): 1540–1550. DOI: 10.1093/brain/awn071. PMID: 18469020.
34. van Zundert B., Izaurieta P., Fritz E., Alvarez F.J. Early pathogenesis in the adult-onset neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3301–3312. DOI: 10.1002/jcb.24234. PMID: 22740507.
35. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1860–1866. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062. PMID: 21382747.
36. Attarian S., Azulay J.P., Lardillier D. et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35–42. PMID: 15589181.
37. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 849–852. PMID: 17210625.
38. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Cortical contributions to the flail leg syndrome: Pathophysiological insights. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; 17: 389–396. DOI: 10.3109/21678421.2016.1145232. PMID: 26888565.
39. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1451–1457. DOI: 10.1111/ene.12422. PMID: 24698287.
40. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 478–484. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9. PMID: 25843898.
41. Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. [Motor cortex mapping with navigated transcranial magnetic stimulation and its clinical application]. *Meditsinskiy alfavit*. 2017; 2: 21–25. (In Russ.).
42. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L., Ducla-Soares E. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22(12): 1684–1692. PMID: 10567081.
43. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
44. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. et al. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e87124. DOI: 10.1371/journal.pone.0087124. PMID: 24475241.
45. Devine M.S., Pannek K., Coulthard A. et al. Exposing asymmetric gray matter vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 782–787. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.006. PMID: 25844330.
46. Ravits J., Paul P., Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2007; 68: 1571–1575. PMID: 17485643.
47. Menon P., Geevasinga N., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 816–824. DOI: 10.1111/ene.13295. PMID: 28436181.

Информация об авторах: Бакулин Илья Сергеевич – м.н.с., врач-невролог, асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Пойдашева А.Г. – м.н.с., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Чернявский А.Ю. – к.физ.-мат.н., инженер-исследователь отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Супонева Н.А. – д.м.н., проф. РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Захарова М.Н. – д.м.н., рук. 6-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Пирадов М.А. – академ. РАН, директор ФГБНУ НЦН

Information about the authors: Ilya S. Bakulin, junior researcher, PhD Candidate, Neurologist, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Aleksandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurologist, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey Yu. Chernyavsky, PhD, engineer-researcher, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natal'ya A. Suponeva, D.Sci. (Med.), Professor of RAS, the Head of Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maria N. Zakharova, D.Sci. (Med.), Head of the 6th Neurologic Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Mikhail A. Piradov, Academician of RAS, Director of Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Клинический случай регидратации межпозвонкового диска после динамической транспедикулярной фиксации с применением стержней из нитинола

Е.Н. Полторако, А.О. Гуша, М.Д. Древаль, А.А. Кашеев, С.О. Арестов, А.В. Вершинин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Представлен клинический случай пациентки с распространенным дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника в сочетании с клиническими и радиологическими признаками синдрома смежного диска.

Материалы и методы. Пациентка обратилась в нейрохирургическое отделение ФГБНУ НЦН с жалобами на боли в пояснице с иррадиацией по наружной поверхности левой ноги, онемением в данной зоне. В анамнезе – микрохирургическое удаление грыжи межпозвонкового диска на уровне L4–L5, L5–S1. На уровне L3–L4 по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена грыжа диска, по данным функциональной рентгенографии – признаки нестабильности. Для предотвращения дальнейшего прогрессирования дегенеративного каскада пациентке проведено оперативное вмешательство – динамическая транспедикулярная фиксация с применением стержней из нитинола – металла с эффектом памяти формы. До и после операции проводили клиническую оценку (по шкале боли ВАШ, анкете оценки качества жизни Освестри, модифицированной шкале Маспуб), МРТ поясничного отдела позвоночника (анализ степени дегенерации фиксированного и смежных сегментов по классификации Пфирмана), функциональную рентгенографию (оценка объема движений в фиксированном и смежном сегментах).

Результаты. Наблюдали значительное снижение боли в спине, полный регресс боли в ноге и улучшение качества жизни по сравнению с дооперационным уровнем. На МРТ через 12 мес после операции выявлены признаки регидратации и регенерации на фиксированном сегменте и отсутствие ускорения дегенерации на смежных сегментах.

Выводы. На основании полученных нами данных и аналогичных наблюдений из литературы можно заключить, что представленная методика является новым, перспективным направлением в лечении и профилактике болезни смежного диска.

Ключевые слова: дегенеративное поражение поясничного отдела позвоночника, динамическая транспедикулярная фиксация, динамические стержни из нитинола, регидратация и регенерация межпозвонкового диска.

Для цитирования: Полторако Е.Н., Гуша А.О., Древаль М.Д., Кашеев А.А., Арестов С.О., Вершинин А.В. Клинический случай регидратации межпозвонкового диска после динамической транспедикулярной фиксации с применением стержней из нитинола. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 55–61.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.8

A clinical case of the intervertebral disc rehydration after dynamic transpedicular fixation using nitinol rods

Ekaterina N. Poltorako, Artem O. Gushcha, Maxim D. Dreval, Alexey A. Kascheev, Sergey O. Arestov, Andrey V. Vershinin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. The clinical case of a patient with a generalized degenerative lesion of the lumbar spine in combination with clinical and radiological signs of the adjacent disk syndrome is presented in the article.

Materials and methods. The patient turned to the neurosurgical department of the Research Center of Neurology with complaints of low back pain with irradiation on the external surface of the left leg, and numbness in this area. In the anamnesis: microsurgical removal of the HIVD at the levels L4–L5 and L5–S1. According to magnetic resonance imaging (MRI), a disc herniation and according to functional radiography – signs of instability were revealed at the level of L3–L4. In order to prevent further progression of the degenerative cascade, the patient underwent surgical intervention – dynamic transpedicular fixation with nitinol rods, a metal with shape memory effect. At pre- and postoperative periods we performed clinical evaluation (VAS pain scale, Oswestry quality of life assessment, modified Macnub scale), MRI of the lumbar spine (an analysis of the fixed and adjacent segments degeneration extent according to Pfirman classification), and functional radiography (estimation of the range of motion in the fixed and adjacent segments).

Results. We observed a significant reduction in back pain, a complete regression of leg pain and an improvement in the quality of life compared to the preoperative level. Twelve months after the surgery, on the MRI scan we observed signs of rehydration and regeneration on a fixed segment and the absence of acceleration of degeneration on adjacent segments.

Conclusions. Based on our data and similar observations from the literature, it can be concluded that the presented technique is a new and promising direction in the treatment and prevention of adjacent disk disease.

Keywords: dynamic transpedicular fixation, dynamic nitinol rods, rehydration and regeneration of the intervertebral disc.

For citation: Poltorako E.N., Gushcha A.O., Dreval M.D., Kascheev A.A., Arestov S.O., Vershinin A.V. [A clinical case of the intervertebral disc rehydration after dynamic transpedicular fixation using nitinol rods]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 55–61 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.8

Введение

Межпозвоночный диск (МПД) является наиболее важной стабилизирующей и опорной составной частью позвоночного столба, а также одной из основных причин болей в спине при дегенеративном поражении поясничного отдела позвоночника [1]. МПД состоит из фиброзного кольца (волоконистая хрящевая и соединительная ткань) и пульпозного ядра (протеогликаны). Большинство фибрилл в МПД состоит из коллагена типов I и II, а доминирующим среди протеогликанов является агреган [2]. Протеогликаны, обладая гидрофильными свойствами, поддерживают адекватный тургор диска [3], что позволяет обеспечивать радиальное распределение компрессионной нагрузки [4].

Дегенерация диска связана с потерей протеогликанов [5], приводящей к снижению осмотического давления матрицы диска и последующей дегидратации МПД. Обезвоженный МПД не может равномерно распределить компрессионную нагрузку, и приложенная к нему нагрузка переносится на задний опорный комплекс. Компрессия спинномозговых нервных структур, гипертрофированные дегенерировавшие фасеточные суставы, а также сам дегенерировавший МПД могут быть причинами болей в спине [6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) оценивает содержание жидкости в мягких тканях. В позвоночнике содержание жидкости в пульпозном ядре отражается на интенсивности сигнала МРТ. Признаками дегенерации МПД являются снижение интенсивности сигнала, а также уменьшение высоты диска, выявленные на T2-взвешенных изображениях МРТ [7].

Дегенеративно измененный МПД не может самостоятельно регенерировать. Кроме того, длительно существующее повышенное или неравномерное внутридисковое давление предотвращает регенерацию [8, 9]. Однако подходящие условия для регидратации МПД, а следовательно, и для его регенерации могут обеспечить distraction или стабилизация при помощи динамических транспедикулярных систем [10–14]. По результатам ретроспективного анализа клинических случаев и серии МРТ в опорные сроки мы обнаружили у ряда пациентов признаки регенерации пораженного МПД после операции по установке динамической стабилизирующей конструкции – транспедикулярной системы с применением динамических балок из нитинола. Настоящая статья посвящена наиболее показательному клиническому случаю.

Описание случая

Пациентка С., 28 лет, находилась на лечении в нейрохирургическом отделении Научного центра неврологии 17–25.11.2016 г.

Жалобы при поступлении: на интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией по наружно-задней поверхности обеих ног, усиливающиеся при движениях – ходьбе, в положении сидя, при наклонах вперед, на чувство онемения по наружной поверхности левой ноги.

Анамнез заболевания: боли в спине беспокоят в течение последних 10 лет с периодическими обострениями на фоне физической нагрузки. В 2010 г. на фоне изменения характера интенсивности болей, а также иррадиации их по задней поверхности левой ноги при МРТ выявлены грыжи МПД на уровне L4–L5, L5–S1 слева. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии проведено оперативное вмешательство – микрохирургическое удаление этих грыж МПД. В раннем послеоперационном периоде наблюдался полный регресс симптоматики. Через 2 года после операции пациентка стала испытывать периодические боли в спине, проходящие после отдыха. С сентября 2016 г. к боли в спине присоединились тянущие боли по задней поверхности правой голени. При МРТ от 14.10.2016 г. выявлена парамедианная грыжа МПД с латерализацией вправо на уровне L3–L4, значительно сужающая позвоночный канал, с признаками выраженной компрессии нервных структур на данном уровне. Срок консервативной терапии (стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, сосудистые и витаминные препараты, физиотерапевтическое лечение) составил около 3 мес без явного клинического результата.

Неврологический статус: сознание ясное, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Фон настроения снижен. Черепные нервы интактны. Менингеальных знаков нет. Ограничение объема активных движений в левой ноге за счет выраженного болевого синдрома. Мышечная сила в конечностях достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, симметричные. Выраженная радикулопатия в зоне иннервации L4-корешка слева, нарушение поверхностной чувствительности – гипестезия в зоне L4 слева. Координаторные пробы выполняются. Походка анталгическая. Функции тазовых органов не нарушены. Симптом Ласега положительный с двух сторон, слева – 30°, справа – 60°.

Дополнительные методы исследования: рутинные общеклинические и биохимические анализы крови, мочи, рентгенография органов грудной клетки – без особенностей.

МРТ поясничного отдела позвоночника: распространенные дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника – спондилез, спондилоартроз (рис. 1). Стеноз позвоночного канала на уровне L3–L4, парамедианная грыжа МПД с латерализацией вправо на уровне L3–L4, значительно компремирующая нервные структуры на данном уровне. Послеоперационные изменения на уровнях L4–L5, L5–S1 слева, без признаков компрессии на дан-

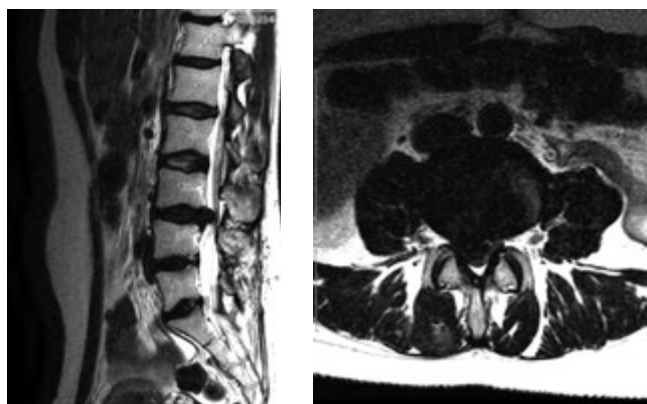


Рис. 1. МРТ до операции: грыжа МПД на уровне L3–L4: сагиттальный (А) и аксиальный (В) срезы

Fig. 1. MRI before surgery: disc hernia at the level of L3–L4, sagittal (A) and axial (B) sections



Рис. 2. Функциональная рентгенография поясничного отдела позвоночника. Нестабильность на уровне L3–L4
А – сгибание; В – разгибание позвоночника

Fig. 2. Functional radiography of the lumbar spine. Instability at the level of L3–L4

A – flexion; B – extension of the spine

ном уровне. По классификации Пфирмана [15] указанные изменения на пораженных сегментах соответствуют: на уровне L3–L4 – IV стадии, L4–L5 и L5–S1 – IV стадии, L2–L3 – III стадии.

Функциональная рентгенография поясничного отдела позвоночника: на рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в двух проекциях высота тел позвонков не изменена, несколько снижена высота L4–L5, L5–S1 (рис. 2). Замыкательные пластинки тел соответствующих позвонков субхондрально уплотнены. Лордоз сглажен. Признаки нестабильности позвонков на уровне L3–L4 в виде увеличения угла между замыкательными пластинами позвонков более 11° при сгибании и разгибании.

Учитывая жалобы пациентки (интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в ноги, на-

личие чувствительных нарушений), анамнез заболевания (его длительность, наличие многоуровневых дегенеративных поражений, двух оперативных вмешательств в анамнезе), данные клиничко-неврологического осмотра (радикулопатия и гестезия в проекции корешка L4 слева, положительные симптомы натяжения корешков), данные дополнительных методов обследования – МРТ поясничного отдела позвоночника (парамедианная грыжа диска с латерализацией вправо на уровне L3–L4, значительно компрессирующая нервные структуры на данном уровне), функциональной рентгенографии (наличие признаков нестабильности позвонков на уровне L3–L4), а также отсутствие значимого положительного клинического эффекта от консервативной терапии, было принято решение о необходимости оперативного вмешательства – интерламинарной микрохирургической декомпрессии позвоночного канала на уровне L3–L4, удалении грыжи МПД на уровне L3–L4 справа, установке стабилизирующей конструкции.

Принимая во внимание тот факт, что у пациентки присутствуют многоуровневые дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника, а в анамнезе – перенесенные оперативные вмешательства на уровне L4–L5 и L5–S1, очевидны клинические и рентгенологические проявления болезни смежного диска. С целью прекращения прогрессирования дегенеративного каскада и предотвращения дегенерации вышележащего уровня было принято решение о динамической транспедикулярной фиксации с установкой стержней из титанола – металла с эффектом памяти формы.

Оперативная техника

Произведен срединный разрез кожи и мягких тканей на уровне L2–L5. Скелетированы дужки и остистые отростки на всем протяжении доступа. Произведена интерламинарная микрохирургическая декомпрессия позвоночного канала на уровне L3–L4 слева, левосторонняя частичная фасэктомия, фораминотомия на уровне L3–L4 слева. Отмечена зона компрессии корешков L3 и L4 слева, нестабильность на уровне L3–L4. Произведена секвестрэктомия на уровне L3–L4 слева, ревизия диска на этом уровне. В ножки позвонков L3 и L4 введены транспедикулярные винты $6,5 \times 45$ мм (системы «Legacy Medtronic»), они соединены с помощью динамических стержней из титанола диаметром 5 мм, длиной 45 мм, закреплены гайками. Установлена и собрана динамическая транспедикулярная система стабилизации на уровне L3–L4 с применением динамических стержней из титанола (рис. 3). Произведен тщательный гемостаз. Рана послойно ушита. Наложена внутрикожный шов. Время операции составило 3 ч, объем кровопотери – около 200 мл.

Пациентка активизирована на 1-е сут после операции. В раннем послеоперационном периоде отмечались локальные боли в спине, тянущие ощущения в зоне операции, регрессировавшие по мере заживления раны. Боли в ноге практически полностью регрессировали, отмечались эпизодически в виде тянущих ощущений в голени первые 3 дня. В послеоперационном периоде получала стандартную антибиотикопрофилактику (цефобид 2,0 внутримышечно 2 раза в день, 5 дней), НПВС по требованию. Проводились ежедневные перевязки, рана зажила первичным натяжением, без признаков воспаления, шов не снимался.

В течение года после операции пациентка занималась самостоятельной реабилитацией в виде лечебной физкульту-



Рис. 3. Интраоперационный вид раны: интерламинарная микродекомпрессия на уровне L3–L4, динамическая транспедикулярная система с применением стержней из нитинола

Fig. 3. Intraoperative wound appearance: interlaminar microdecompression at the level of L3–L4, dynamic transpedicular system with the use of nitinol rods

туры с комплексом специальных упражнений для спины, проходила курсы массажа и физиотерапевтического лечения. Постепенно пациентка полностью вернулась к труду и своим обычным бытовым нагрузкам.

В настоящий момент чувствительность в ноге восстановилась полностью, боли в ноге не отмечает. Периодически беспокоят болевые ощущения в пояснице после длительной физической нагрузки.

Рентгенологическая оценка результатов

Объективно результаты оценивали на основании данных стандартной обзорной рентгенографии в двух проекциях (рис. 4), функциональной рентгенографии и МРТ поясничного отдела позвоночника через 1 год после оперативного вмешательства (рис. 5).

На до- и послеоперационных МРТ оценивали степень дегенеративных изменений МПД на фиксированном и смежных позвоночно-двигательных сегментах по классификации Пфирмана (табл. 1). Классификация дегенерации диска по Пфирману, в отличие от классификации Modic, оценивает следующие факторы: структуру диска, наличие дифференцировки на пульпозное ядро и фиброзное кольцо, интенсивность сигнала МРТ в T2-режиме, высоту диска. Согласно данной классификации различают 5 степеней дегенерации диска, где I степень – неизмененный диск, а V – коллапс диска (черный на T2-взвешенном изображении МРТ диск).

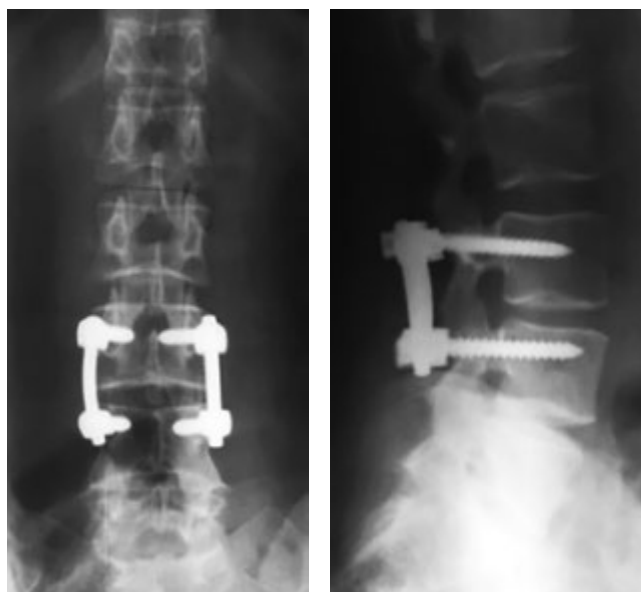


Рис. 4. Послеоперационная рентгенография (3-и сутки после операции) – положение системы стабилизации корректное
А – прямая проекция, В – боковая проекция

Fig. 4. Postoperative radiography (3 days after the operation) – the position of the stabilization system is correct
A – direct projection, B – lateral projection

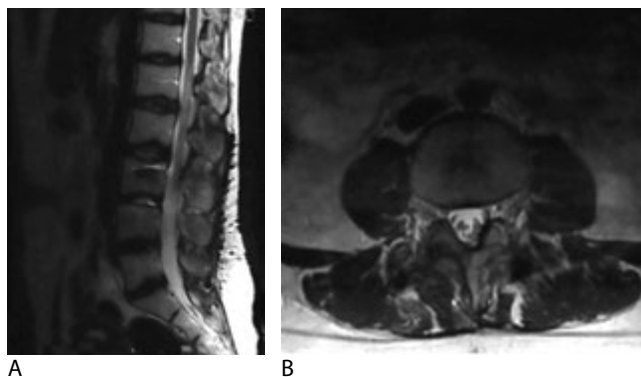


Рис. 5. Послеоперационная МРТ через 1 год после операции: сагиттальный (А) и аксиальный (В) срезы
Послеоперационные изменения на уровне L3–L4, стеноз позвоночного канала устранен, положение динамической транспедикулярной конструкции корректно

Fig. 5. Postoperative MRI 1 year after surgery, sagittal (A) and axial (B) sections
Postoperative changes at the level of L3–L4, stenosis of the spinal canal is eliminated, the position of the dynamic transpedicular structure is correct

Таким образом, при МРТ через 1 год с момента операции на фиксированном уровне практически полностью отсутствующий в T2-взвешенном изображении сигнал стал неоднородным (рис. 6), диск сохранил нормальную высоту, что свидетельствует о процессе регидратации/регенерации диска. В то же время состояние смежных сегментов осталось на дооперационном уровне, что говорит об отсутствии феномена ускоренной дегенерации – синдрома сегмента смежного диска. Необходимо более длительное наблюдение пациентки в катамнезе с проведением МРТ в динамике.

Таблица 1. Оценка дегенерации дисков по классификации Пфирмана
Table 1. Evaluation of disk degeneration according to Pfirmann classification

Оцениваемый уровень / Level under estimation	MPT до операции / MRI before surgery	MPT через 1 год после операции / MRI 1 year after surgery
L3–L4 (фиксированный с помощью динамической транспедикулярной фиксации) / L3–L4 (fixed with dynamic transpedicular fixation)	IV	III
L2–L3 (смежный диск) / L2–L3 (adjacent segment)	III	III
L4–L5 (оперированный ранее) / L4–L5 (which underwent surgery earlier on)	IV	IV
L5–S1 (оперированный ранее) / L5–S1 (which underwent surgery earlier on)	IV	IV

Таблица 2. Клиническая оценка боли и качества жизни
Table 2. Clinical evaluation of pain and quality of life

Оцениваемый фактор / Factor under estimation	До операции / Before surgery	В раннем послеоперационном периоде / In early post-surgery period	Через 1 год после операции / 1 year after surgery
ВАШ в спине / VAS in back	7	4	2
ВАШ в ноге / VAS in leg	8	2	0
Индекс Освестри, % / Oswestry index, %	62	25	12



Рис. 6. МРТ пациентки С., сагиттальный срез до (А) и после (В) операции.
На МРТ четко визуализируются послеоперационные изменения цвета сигнала и его неоднородность на фиксированном сегменте, что свидетельствует о процессе регидратации (регенерации) в диске

Fig. 6. MRI of patient С., sagittal section before (A) and after (B) surgery. The MRI accurately visualizes the postoperative color change of the signal and its heterogeneity on the fixed segment, which indicates the process of rehydration (regeneration) in the disk

ттивного и регенеративного каскада [8]. Неспособность дегенерировавшего МПД равномерно распределять нагрузку может привести к возникновению боли в спине [16, 17] и изменению других анатомических структур позвоночника: гипертрофии фасеточных суставов, стенозу позвоночного канала, нестабильности позвонков [18]. Кроме того, пониженное содержание протеогликанов в МПД приводит к увеличению иннервации диска и неоваскуляризации, что также является причиной боли в спине [19]. Нестабильность и нефизиологичные движения в пораженном сегменте также ускоряют развитие дегенеративного каскада [20].

Клиническая оценка результатов

Согласно клинической оценке по неврологическим опросникам (шкала боли ВАШ, анкета оценки качества жизни Освестри) отмечалось значительное снижение боли по сравнению с дооперационным уровнем, а также заметное улучшение показателей качества жизни (табл. 2). По модифицированной шкале Маспуб пациентка оценивает результат как отличный.

Обсуждение

Уменьшение содержания жидкости в пульпозном ядре приводит к снижению гидростатического давления [7], которое может непосредственно влиять на запуск дегенера-

Многочисленные исследования показали, что осевая дистракция МПД индуцирует экспрессию генов внеклеточного матрикса [11] и влияет на питание диска с помощью движения жидкости внутри него [21]. Однако осевую дистракцию можно достичь только путем установки стабилизирующей системы. Пациентам с грыжами МПД и сегментарной нестабильностью показана стабилизирующая операция, и ограничиваться только микрохирургической дискэктомией нецелесообразно.

Поясничный спондилодез широко применяется в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний позвоночника, таких как нестабильность и стеноз позвоночного канала [22]. На трупном материале W. Schmoelz и соавт. не выявили большой разницы во внутридисковом давлении на фиксированном сегменте при сравнении ригидных и динамических систем стабилизации [23]. Однако динамические транспедикулярные системы, благодаря поддержанию близкой к физиологической подвижности фиксированного позвоночно-двигательного сегмента и более равномерному распределению нагрузки в нем, создают условия, необходимые для регенерации МПД [13], и могут препятствовать развитию синдрома смежного диска [24]. По данным нескольких проведенных исследований, установка стабилизирующей системы по сравнению с изолированной декомпрессией без стабилизации улучшает исходы лечения [25, 26]. Однако установка ригидной конструкции с созданием спондилодеза повышает риск ускорения дегенерации смежного сегмента. При ретроспективной оценке окончательного радиологического результата у пациентов с

визуализированной по данным МРТ регидратацией диска ускорения дегенерации на смежных сегментах не отмечено. Мы не можем утверждать, что регидратация диска после динамической транспедикулярной фиксации влияет на клинический исход, однако она играет большую прогностическую роль в отсроченном периоде.

Динамические транспедикулярные системы – это относительно новая форма стабилизации, применяемая при лечении дегенеративных заболеваний позвоночника [25]. Динамическая конструкция одновременно выполняет несущую опорную функцию и распределяет нагрузку между составными компонентами позвоночно-двигательного сегмента, тем самым сохраняя физиологические движения в нем. Таким образом, эти системы компенсируют нефизиологические нагрузки и ограничивают патологические движения [20, 26], что приводит к созданию необходимых условий окружающей среды для регидратации и даже регенерации МПД. По данным различных клинических исследований, динамические системы предотвращают прогрессию дегенерации на фиксированном уровне после операции [27, 28].

R.C. Mulholland и соавт. утверждают, что причиной боли в спине изначально является неравномерное распределение нагрузки через дегенеративно измененный МПД [29], а не увеличение объема движений в сегменте. Недостаточная трансляция и дисбаланс в переносе нагрузки на диск приводят к появлению боли. Они также заявили, что основной целью любого стабилизирующего устройства является ограничение подвижности в позвоночно-двигательном сегменте [29]. В настоящее время применяются различные варианты динамических стабилизирующих систем, в том числе «Safinaz» («MedikonAS»), «Dynesys» («Zimmer»), «Cosmic» («Ulrich GmbH & Co. KG»), «Graf» («Neoligaments»), «FASS» («AO International»). Мы использовали динамические стержни из нитинола.

J.C. Lotz и соавт. отмечали обширную гибель клеток в пульпозном ядре и фиброзном кольце после длительных периодов высокого стресса, а также увеличение количества апоптотических клеток пропорционально повышению стрессовой нагрузки [9]. M. Kasra и соавт. показали, что кратковременная нагрузка может стимулировать синтез протеина, в то время как пролонгированная нагрузка приводит к деградации протеина и блокирует синтез белка в клетках фиброзного кольца [8]. D.K. Sengupta и соавт. выявили, что динамические стабилизирующие системы создают благоприятные условия для работы фактора роста и стволовых клеток при регенерации МПД [13]. Эти исследования клеточной структуры демонстрируют значение гидростатического давления и стабилизации при дегенерации МПД.

В исследованиях на животных продемонстрировано, что сжимающие нагрузки вызывают дегенерацию МПД, а по-

сле инструментальной фиксации состояние диска улучшается и процесс дегенерации останавливается [11, 20]. В опытах *in vivo* на новозеландских белых кроликах использовали выполненный на заказ прибор, прикладывающий сжимающую нагрузку на МПД, что приводило к дегенерации диска за 28 дней. После компрессионного периода этим кроликам еще на 28 дней устанавливали динамическую стабилизирующую конструкцию. После distraction высоты МПД увеличивалась, интенсивность сигнала МРТ повышалась, уменьшалось количество апоптотических клеток и улучшалась морфологическая структура фиброзного кольца.

M. Putzier и соавт. сравнивали группы две пациентов – после изолированной микродискэктомии и после микродискэктомии со стабилизацией [27]. После 34 мес прогрессирования дегенерации во второй группе не отмечено. Однако A. Kumar и соавт. наблюдали прогрессирование дегенерации на фиксированном уровне у 56% больных после динамической стабилизации [24].

V.Y. Cho и соавт. описали клинический случай с очевидной регенерацией МПД, визуализированной на МРТ через 1 год после динамической стабилизации [10]. M. Bordes-Monmeneu и соавт. сообщили о регидратации МПД у 9 (45%) из 20 пациентов через 9 мес после динамической стабилизации [30]. Эти наблюдения поддерживают теорию о том, что сохранение физиологической подвижности и сбалансированное распределение нагрузки являются необходимыми условиями для регенерации МПД.

Применение динамических стабилизирующих систем при дегенеративном поражении позвоночника не гарантирует, что регидратация МПД на дегенерировавшем сегменте станет важным фактором в лечении пациента. На ранней стадии дегенерации этот процесс может быть обратимым. Однако стабилизирующая операция становится неизбежной для пациентов с прогрессирующей дегенерацией, тогда как спонтанный спондилодез формируется самостоятельно на конечной стадии регенерации. Частичная микродискэктомия рекомендуется при изменениях I–II стадии по Пфирману. Агрессивная субтотальная дискэктомия в последующем приводит к формированию спонтанного спондилодеза.

Таким образом, согласно полученным нами данным, а также на основании анализа литературы, динамическую транспедикулярную фиксацию с установкой стержней из нитинола можно рассматривать как возможный метод управляемой регенерации МПД у пациентов с дегенеративными поражениями позвоночника и проявлениями синдрома смежного диска.

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

Список литературы/References

- Zhao C.Q., Wang L.M., Jiang L.S., Dai L.Y. The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration. *Ageing Res Rev* 2007; 6: 247–261. DOI: 10.1016/j.arr.2007.08.001. PMID: 17870673.
- Hickey D.S., Hukins D.W. X-ray diffraction studies of the arrangement of collagenous fibres in human fetal intervertebral disc. *J Anat* 1980; 131: 81–90. PMID: 7440405.
- Hukins D.W. A simple model for the function of proteoglycans and collagen in the response to compression of the intervertebral disc. *Proc Biol Sci* 1992; 249: 281–285. DOI: 10.1098/rspb.1992.0115. PMID: 1359558.
- Sengupta D.K., Herkowitz H.N. Pedicle screw-based posterior dynamic stabilization: literature review. *Adv Orthop* 2012; 424268. DOI: 10.1155/2012/424268. PMID: 23227349.
- Lyons G., Eisenstein S.M., Sweet M.B. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 443–453. PMID: 7225426.
- Coppes M.H., Marani E., Thomeer R.T., Groen G.J. Innervation of “painful” lumbar discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 2342–2349. PMID: 9355214.
- Kasra M., Goel V., Martin J. et al. Effect of dynamic hydrostatic pressure on rabbit intervertebral disc cells. *J Orthop Res* 2003; 21: 597–603. DOI: 10.1016/S0736-0266(03)00027-5. PMID: 12798057.
- Haughton V. Medical imaging of intervertebral disc degeneration: current status of imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 2751–2756.
- Lotz J.C., Chin J.R. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 1477–1483. PMID: 10851095.
- Cho B.Y., Murovic J., Park K.W., Park J. Lumbar disc rehydration postimplantation of a posterior dynamic stabilization system. *J Neurosurg Spine* 2010; 13: 576–580. DOI: 10.3171/2010.5.SPINE08418. PMID: 21039146.
- Guehring T., Omlor G.W., Lorenz H. et al. Disc distraction shows evidence of regenerative potential in degenerated intervertebral discs as evaluated by protein expression, magnetic resonance imaging, and messenger ribonucleic acid expression analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 1658–1665. DOI: 10.1097/01.brs.0000224558.81765.56. PMID: 16816759.
- Schnake K.J., Putzier M., Haas N.P., Kandziora F. Mechanical concepts for disc regeneration. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl 3): S354–S360. DOI: 10.1007/s00586-006-0176-y. PMID: 16835733.
- Sengupta D.K., Mulholland R.C. Fulcrum assisted soft stabilization system: a new concept in the surgical treatment of degenerative low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 1019–1029. PMID: 15864153.
- Carragee E.J., Han M.Y., Suen P.W., Kim D. Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(1): 102–108. PMID: 12533579.
- Pfirmsmann C.W., Metzendorf A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26: 1873–1878. PMID: 11568697.
- Wiltse L.L., Spencer C.W. New uses and refinements of the paraspinal approach to the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988; 13(6): 696–706. PMID: 3175760.
- Urban J.P., Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 120–130. PMID: 12723977.
- Adams M.A., McNally D.S., Dolan P. ‘Stress’ distributions inside intervertebral discs: the effects of age and degeneration. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 965–972. PMID: 8951017.
- Freemont A.J., Peacock T.E., Goupille P. et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997; 350: 178–181. PMID: 9250186.
- Kroeber M., Unglaub F., Guehring T. et al. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs: an *in vivo* study on the rabbit lumbar spine model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: 181–187. PMID: 15644753.
- Urban J.P., Smith S., Fairbank J.C. Nutrition of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 2700–2709. PMID: 15564919.
- Bono C.M., Kadaba M., Vaccaro A.R. Posterior pedicle fixation-based dynamic stabilization devices for the treatment of degenerative diseases of the lumbar spine. *J Spinal Disord Tech* 2009; 22: 376–383. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31817c6489. PMID: 19525796.
- Schmoelz W., Huber J.F., Nydegger T. et al. Influence of a dynamic stabilization system on load bearing of a bridged disc: an *in vitro* study of intradiscal pressure. *Eur Spine J* 2006; 15: 1276–1285. PMID: 16429291.
- Ozer A.F., Crawford N.R., Sasani M. et al. Dynamic lumbar pedicle screw-rod stabilization: two-year follow-up and comparison with fusion. *Open Orthop J* 2010; 4: 137–141. DOI: 10.2174/1874325001004010137. PMID: 20448815.
- Kumar A., Beastall J., Hughes J. et al. Disc changes in the bridged and adjacent segments after Dynesys dynamic stabilization system after two years. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 2909–2914. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31818bdca7. PMID: 19092623.
- Kaner T., Ozer A.F. Dynamic stabilization for challenging lumbar degenerative diseases of the spine: a review of the literature. *Adv Orthop* 2013; 2013: 753470. DOI: 10.1155/2013/753470. PMID: 23662211.
- Putzier M., Schneider S.V., Funk J.F. et al. The surgical treatment of the lumbar disc prolapse: nucleotomy with additional transpedicular dynamic stabilization versus nucleotomy alone. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30: E109–E114. PMID: 15738772.
- Schnake K.J., Schaeren S., Jeanneret B. Dynamic stabilization in addition to decompression for lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 442–449. PMID: 16481955.
- Mulholland R.C., Sengupta D.K. Rationale, principles and experimental evaluation of the concept of soft stabilization. *Eur Spine J* 2002; 11 (Suppl. 2): S198–S205. DOI: 10.1007/s00586-002-0422-x. PMID: 12384745.
- Bordes-Monmeneu M., Bordes-Garcia V., Rodrigo-Baeza F., Saez D. System of dynamic neutralization in the lumbar spine: experience on 94 cases. *Neurocirugia (Astur)* 2005; 16: 499–506. PMID: 16378132

Информация об авторах: Полторако Екатерина Николаевна – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН. 125367 Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: dr.poltorako@mail.ru;
 Гуща А.О. – д.м.н., проф., зав. нейрохирургическим отделением ФГБНУ НЦН;
 Древаль М.Д. – к.м.н., м.н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Кашеев А.А. – к.м.н., н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Арестов С.О. – к.м.н., с.н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
 Вершинин А.В. – к.м.н., м.н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Ekaterina N. Poltorako, neurosurgeon of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: dr.poltorako@mail.ru;
 Artem O. Gushcha, D.Sci. (Med.), Prof., Head of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Maxim D. Dreval, PhD, junior researcher of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Alexey A. Kascheev, PhD, researcher of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Sergey O. Arestov, PhD, senior researcher of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
 Andrey V. Vershinin, PhD, junior researcher of Neurosurgery Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Александр Викторович Триумфов (к 120-летию со дня рождения)

И.В. Литвиненко, А.А. Михайленко, Г.Н. Бисага, Е.А. Аношина, Н.А. Гусева

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Литвиненко И.В., Михайленко А.А., Бисага Г.Н., Аношина Е.А., Гусева Н.А. Александр Викторович Триумфов (к 120-летию со дня рождения). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 62–65.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.9

Alexander Viktorovich Triumphov (to 120th anniversary)

Igor V. Litvinenko, Anatoliy A. Mikhailenko, Gennadiy N. Bisaga, Elena A. Anoshina, Natalia A. Guseva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

For citation: Litvinenko I.V., Mikhailenko A.A., Bisaga G.N., Anoshina E.A., Guseva N.A. [Alexander Viktorovich Triumphov (to 120th anniversary)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 62–65 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.9



Александр Викторович Триумфов (1897–1963)
Alexander Viktorovich Triumphov (1897–1963)

Имя крупнейшего отечественного невролога Александра Викторовича Триумфова широко известно медицинской общественности не только в нашей стране, но и за ее пределами. В материалах личного дела он был аттестован как «один из наиболее видных клиницистов-невропатологов нашей страны».

А.В. Триумфов родился 8 июля 1897 г. в Царском Селе (Санкт-Петербург) в семье дворянина, инженера и преподавателя высших технических учебных заведений Виктора Александровича Триумфова и Варвары Николаевны Триумфовой (Мартьяновой), обеспечивавшей комфортный «тыл» мужу и сыну. Семье Триумфовых не удалось избежать трагических событий. В 1930 г. В.А. Триумфов был арестован, пробыл в заключении значительное время, но был освобожден без всякого поражения в правах. Однако эти события не прошли бесследно, и в 1936 г. в Москве он ушел из жизни. В.Н. Триумфова умерла в 1942 г. в блокадном Ленинграде.

А.В. Триумфов сначала обучался в реальном училище (1906–1913), а затем – в Военно-медицинской академии (ВМА) (1913–1917), которую окончил со степенью «лекарь с отличием (в дипломе среди 19 медицинских дисциплин по 15 предметам знания оценены как «весьма удовлетворительные», а по 4 – как «удовлетворительные»». Сразу после окончания был направлен в действующую армию на Западный фронт и при Временном правительстве проходил службу врачом стрелкового полка 5-й Кавказской дивизии (июнь–октябрь 1917 г.). С декабря 1918 г. служил в строевых частях Красной Армии. В 1919 г. был откомандирован в ВМА на кафедру психиатрии (начальник кафедры – В.П. Осипов), где работал ординатором, затем ассистентом кафедры. Одновременно по совместительству в 1919–1922 гг. работал ассистентом кафедры нервных и душевных болезней Государственного института медицинских знаний, которой руководил В.М. Бехтерев.

После защиты диссертации на тему «Душевные заболевания в связи с сыпным тифом» А.В. Триумфов получил степень «ученого специалиста по психиатрии и неврологии» (эта степень в то время заменяла ранее существующую ученую степень «доктора медицины»). В 1923 г. он был назначен на должность ассистента, позже – младшим преподавателем кафедры нервных болезней ВМА (начальник – М.И. Аствацатуров), где трудился до 1931 г.

Под руководством своих великих учителей – В.М. Бехтерева, М.И. Аствацатурова, В.П. Осипова, Б.С. Дойникова – А.В. Триумфов прошел блестящую неврологическую и психиатрическую школу, перенял лучшие традиции отечественной неврологии, рано сложился как прекрасный клиницист, глубокий и самостоятельный исследователь, педагог.

В 1931 г. 34-летний А.В. Триумфов был избран по конкурсу заведующим кафедрой нервных болезней Новосибирского ГИДУВа (1931–1938). Одновременно в 1935–1938 гг. заведовал кафедрой нервных болезней Новосибирского медицинского института.

Решением Квалификационной комиссии Наркомздрава РСФСР от 10 марта 1935 г. А.В. Триумфову была присвоена ученая степень доктора медицинских наук, и он утвержден был в ученом звании профессора.

По мнению А.П. Иерусалимского, на долю А.В. Триумфова в период его пребывания в Новосибирске выпала огромная и разнообразная работа в трудный организационный период: формирование кафедры и клиники, достройка помещений клиники, организация учебной и научной работы на кафедре, подготовка врачебных кадров. С именем А.В. Триумфова связано становление и развитие неврологической службы в обширном регионе Западно-Сибирского края и Кузбасса: создание разветвленной сети неврологических кабинетов в поликлиниках и неврологических отделений в больницах, подготовка и усовершенствование значительного числа специалистов для края, совершенствование бальнеотерапии на радоновом курорте Белокуриха в Алтайском крае. Уже в эти годы ярко проявились незаурядные организаторские способности А.В. Триумфова.

Любопытно, что именно в Новосибирске произошла первая встреча А.В. Триумфова с А.Г. Пановым – будущим первооткрывателем клещевого энцефалита. Доктор Панов в тот момент был не только ассистентом кафедры нервных болезней Государственного института медицинских знаний и старшим научным сотрудником Института мозга, но и государственным стипендиатом – именно поэтому его направили на педагогическую работу в Новосибирск с формулировкой «для возвращения расходов, понесенных государством на содержание стипендиатов учебных заведений». Однако А.В. Триумфов разочаровал молодого ученого, заявив, что на кафедре вакантных мест нет. Спустя 15 лет два блистательных невролога встретятся вновь на кафедре нервных болезней Военно-морской медицинской академии, а в 1955 г. А.Г. Панов сменил А.В. Триумфова в должности начальника кафедры.

В 1938 г. А.В. Триумфов был избран заведующим кафедрой нервных болезней 3-го Ленинградского медицинского института. Однако уже вскоре – в период советско-финской войны 1939–1940 гг. – он в составе добровольческой группы усиления был направлен в действующую армию на Карельский перешеек и работал в полевом подвижном госпитале. В это же время на базе 3-го Ленинградского медицинского института и знаменитой Обуховской больницы была создана Военно-морская медицинская академия (ВММА), имевшая короткую (1940–1956), но очень яркую и славную историю. Начальником кафедры нервных болезней ВММА был назначен А.В. Триумфов. Здесь в полной мере реализовался его научно-педагогический и лечебно-организаторский талант. С начала Великой Отечественной

войны он организовал в клинике нейрохирургическое отделение, обеспечивавшее специализированную помощь морякам Балтийского флота.

Осенью 1941 г. было принято решение об эвакуации ВММА в г. Киров, где срочно были организованы кафедра и клиника нервных болезней с нейрохирургическим отделением, которое стало центральным для всего Военно-морского флота (ВМФ).

В годы Великой Отечественной войны на плечи А.В. Триумфова как главного невропатолога ВМФ легла огромная и ответственная работа – организация неврологической помощи на действующих флотах и неоднократные командировки в места их базирования; подготовка, специализация и усовершенствование военно-морских врачей; консультации и руководство службами неврологии в эвакуационных госпиталях, гражданских лечебных учреждениях Кирова и Кировской области; ответственная работа консультанта и члена Ученого совета при начальнике Медико-санитарного управления ВМФ и Ученого совета ВММА.

С возвращением в Ленинград А.В. Триумфов оперативно организовал учебную, лечебную и научную работу. В 1945 г. создана самостоятельная клиника с курсом нейрохирургии под руководством В.С. Галкина, заложившая основу кафедры и клиники нейрохирургии в ВМА. В короткий срок была создана великолепная кафедра и сформировалась прекрасная научная школа. Сотрудниками и учениками А.В. Триумфова были А.Г. Панов, Д.К. Богородинский, Б.А. Фаворский, А.И. Шваров, В.С. Лобзин, А.П. Зинченко, М.П. Елинский и др., ставшие позднее крупными отечественными неврологами.

В 1951 г. А.В. Триумфов избран членом-корреспондентом АМН СССР.

Консультант Ученого совета ВММА, он в 1955 г. стал научным руководителем двух важных для Министерства обороны СССР проблем, возложенных на спецлабораторию ВММА (ВМА). Кроме того, в 1957–1959 гг. он работал по совместительству профессором-консультантом по невропатологии в нейрохирургическом институте им. А.Л. Поленова.

Из материалов личного дела А.В. Триумфова: «За время своей многолетней профессиональной деятельности он руководил подготовкой тысяч молодых врачей и многих десятков невропатологов, большое число которых в настоящее время занимают ответственные посты в Советской Армии, Военно-морском флоте и гражданских медицинских учреждениях».

Огромный клинический и научно-педагогический опыт А.В. Триумфова нашел отражение в создании многих учебников и руководств, к которым он имел прямое отношение как соавтор или автор отдельных глав: «Руководство по военной невропатологии» [4], «Учебник нервных болезней» [2], «Нервные болезни» [1], раздел по нейроборрелиозу в руководстве «Клиника бруцеллеза» [8], лекции для слушателей академии – «Вирусные энцефалиты», «Рассеянный склероз», «Острый полиомиелит». Совместно с Д.К. Богородинским была выполнена прекрасная работа монографического плана «Пути развития учения об афазиологии» (1954–1955), которая, к сожалению, осталась в рукописном варианте.

Несомненно, наиболее широкую известность и популярность приобрело руководство «Топическая диагностика заболеваний нервной системы» [10] – по общему мнению, лучшее отечественное руководство по топической диагностике в неврологии, выдержавшее свыше 10 изданий и служившее настольной книгой для нескольких поколений студентов и врачей. Учебник был переведен на китайский, вьетнамский, чешский, немецкий языки. Во многих последующих руководствах и учебных пособиях по нервным болезням и неврологической топической диагностике несомненно чувствуется влияние А.В. Триумфова.

Одним из важнейших направлений в творчестве А.В. Триумфова начиная с 1923 г. была тематика военного времени. Среди основных разрабатываемых проблем – вопросы организации неврологической помощи на этапе эвакуации; боевая травма центральной и периферической нервной системы, ее осложнения и последствия; психопрофилактика и психогигиена в армии; травматологические кисты головного мозга; огнестрельные поражения межреберных и диафрагменного нервов; клиника и патогенез каузалгии и ее сопоставление с рефлекторной контрактурой, метастатические абсцессы мозга при ранениях легких; симпатическая нервная система в патогенезе осложнений боевой травмы нервных стволов и др.

Работы, которые выполнялись под руководством А.В. Триумфова в специальной лаборатории, были «весьма полезны для военной медицины, а некоторые имели государственное значение» (из материалов личного дела).

Военная проблематика нашла отражение в многочисленных инструкциях, наставлениях, указаниях, сборниках и трудах ВММА (ВМА), а также в ряде глав в «Опыте советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и «Опыте медицинской службы Военно-морского флота в период Великой Отечественной войны» (1948; 1949; 1952).

По проблеме нейроинфекций следует указать на работы А.В. Триумфова о нервных осложнениях сыпного тифа, состоянии нервной системы при септической (агранулоцитарной) ангине (совместно с Б.С. Дойниковым), нейроинфекциях в Западно-Сибирском крае, нейробруцеллезе.

В области нейростологии А.В. Триумфов выполнил под руководством Б.С. Дойникова одну из первых работ по архитектонике периферических нервов – исследование внутриволокового строения срединного нерва [15], а также изучение симпатических ганглиев при каузалгии [12] и органов животных, подвергнутых воздействию СВЧ-поля.

Список литературы

1. Боголепов Н.К., Давыденков С.Н., Раздольский И.Я. и др. *Нервные болезни*. М.-Л.: Медицина; 1956.
2. Кроль М.Б., Маргулис М.С., Проппер Н.И. *Учебник нервных болезней*. М.: Медгиз; 1937.
3. Михайленко А.А. *Первооткрыватель клещевого энцефалита*. СПб: Гиппократ; 2005.
4. Аствацатуров М.И. *Руководство по военной невропатологии*. Л.: ВМА; 1935.
5. Триумфов А.В. Глазо-ушной феномен. *Обзор психиатрии и неврологии*. 1931; (5): 32–36.
6. Триумфов А.В. К патологии зрительного бугра. В кн.: *Общая и клиническая неврология* (сборник, посвященный 30-летию врачебной деятельности С.Н. Давиденкова). Л.-М.; 1936: 383–386.

А.В. Триумфову принадлежит описание ряда оригинальных клинических феноменов, таких как особый вид локального гипергидроза на лице, глазо-ушной феномен, своеобразный истерический симптом, ощущение «электрического разряда» как позднего симптома при ранениях головного мозга и оболочек. Им представлено оригинальное исследование сухожильных (глубоких) брюшных рефлексов [5, 9].

Ряд работ А.В. Триумфов посвятил анализу биогенетической концепции М.И. Аствацатурова: «Учение М.И. Аствацатурова о психосоматическом единстве и его дальнейшее развитие», «О применении М.И. Аствацатуровым биогенетического метода в анализе чувствительных расстройств», «Учение М.И. Аствацатурова о чувствительности и ее расстройствах», «Жизнь и деятельность М.И. Аствацатурова» [13, 14]. Творческое развитие этой концепции прослеживается в работах А.В. Триумфова, посвященных глазо-ушному феномену, патологии зрительного бугра, расстройствам чувствительности при полиневритах, каузалгии и рефлекторной контрактуре [5–7, 11].

Таким образом, научное творчество А.В. Триумфова носило многогранный и масштабный характер.

А.В. Триумфов был, безусловно, талантливым клиницистом. Многих поражала его быстрота распознавания недуга по минимальной совокупности объективных и субъективных данных при внешней легкости и элегантности построения цепи умозаключений. Помимо обширных знаний А.В. Триумфов обладал богатой интуицией. Его клинические разборы отличались ясностью, живостью, быстротой реакции, четкой логикой, остроумием и находчивостью. В воспоминаниях учеников это выглядело как «интеллектуальное пиршество».

А.В. Триумфов был не только широко образованным специалистом (неврологом, нейрохирургом, психиатром), владевшим французским, немецким и английским языками, но и интересным собеседником и яркой личностью. Его связывали теплые отношения с терапевтами А.Л. Мясниковым и В.М. Новодворским, кардиохирургом П.А. Куприяновым, отоларингологом К.Л. Хиловым, невропатологом И.Я. Раздольским, а также многими крупнейшими представителями отечественной творческой интеллигенции: Е.А. Мравинским, Н.К. Черкасовым, Ю.В. Толубеевым, Н.П. Корном и др.

Умер Александр Викторович 29 июня 1963 г. На его скромном памятнике на Богословском кладбище в Санкт-Петербурге вся информация исчерпывается воспроизведением его подписи.

References

1. Bogolepov N.K., Davydenkov S.N., Razdolsky I.Ya. et al. *Nervnyye bolezni* [Nervous diseases]. Moscow-Leningrad: Meditsina; 1956. (In Russ.)
2. Krol M.B., Margulis M.S., Propper N.I. *Uchebnik nervnykh bolezney* [Textbook of nervous diseases]. Moscow: Medgiz; 1937. (In Russ.)
3. Mikhaylenko A.A. *Pervootkryvatel' kleshchevogo entsefalita* [The discoverer of tick-borne encephalitis]. St. Petersburg: Gipokrat; 2005. (In Russ.)
4. Astvatsurov M.I. *Rukovodstvo po voyennoy nevropatologii* [Manual on military neuropathology]. Leningrad: VMA; 1935. (In Russ.)
5. Triumfov A.V. [Eye-ear phenomenon]. *Review of psychiatry and neurology*; 1931; (5): 32–36. (In Russ.)
6. Triumfov A.V. [To the pathology of the visual hillock]. In: *Obshchaya i klinicheskaya nevrologiya* (sbornik, posvyashchenny 30-letiyu vrachebnoy deyatel'nosti S.N. Davidenkova) [General and clinical neurology (a collection dedicated to the 30th

7. Триумфов А.В. Некоторые замечания по поводу расстройств чувствительности при полиневритах. В кн.: *Сборник трудов, посвященный памяти заслуженного деятеля науки профессора М.И. Аствацатурова*. Л.: Больница им. Свердлова; 1937: 240–247.
8. Триумфов А.В. Нейробруцеллез. В кн.: Мясников А.Л. *Клиника бруцеллеза*. Л.: ВМА; 1944: 114–125.
9. Триумфов А.В. Ощущение «электрического разряда» как поздний симптом при ранениях головного мозга и оболочек. *Вопросы нейрохирургии*. 1944; (2): 28–29.
10. Триумфов А.В. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы*. Л.: Медгиз; 1946.
11. Триумфов А.В. Клиника каузалгии. В кн.: *Лечение огнестрельных ранений периферических нервов*: Труды Конференции нейрохирургов и невропатологов Ленинградского фронта). Л.: Ленинградский нейрохирургический институт; 1947: 75–76.
12. Триумфов А.В. Гистологические изменения симпатических ганглиев, иссеченных по поводу каузалгии. *Вопросы общей и клинической неврологии*. 1949; 2: 99–103.
13. Триумфов А.В. О применении М.И. Аствацатуровым биогенетического метода в анализе чувствительных расстройств. *Вопросы общей и клинической неврологии*. 1949; 2: 369–373.
14. Триумфов А.В. *Жизнь и деятельность М.И. Аствацатурова* (машиноп.). Л.; 1951: 47 с.
15. Triumphoff A. Über den inneren Ban des Nervus medians. *Zschr Neur Psych*. 1930; 126(3/4): 520–535.
- anniversary of the medical activity of S.N. Davidenkov]. Leningrad-Moscow; 1936: 383–386. (In Russ.).
7. Triumphov A.V. [Some remarks about the sensitivity disorders in polyneuritis]. In: *Sbornik trudov, posvyashchennyy pamyati zaslužhennogo deyatelya nauki professora M.I. Astvatsaturova* [Collection of works, dedicated to the memory of honored science worker professor M.I. Astvatsaturov]. Leningrad: Bol'nitsa im. Sverdlova; 1937: 240–247. (In Russ.).
8. Triumphov A.V. [Neuroborucleosis]. In: Myasnikov A.L. *Klinika brutselleza* [Clinic of brucellosis]. Leningrad: VMA; 1944: 114–125. (In Russ.).
9. Triumphov A.V. [Sensation of the «electric discharge» as a late symptom for injuries of the brain and shells]. *Neurosurgery Issues*. 1944; (2): 28–29. (In Russ.).
10. Triumphov A.V. *Topicheskaya diagnostika zabolevaniy nervnoy sistemy* [Topical diagnosis of diseases of the nervous system]. Leningrad: Medgiz; 1946. (In Russ.).
11. Triumphov A.V. [Clinic of causalgia]. In: *Lecheniye ognestrel'nykh raneniy perifericheskikh nervov: Trudy Konferentsii neyrokhirurgov i nevropatologov Leningradskogo fronta* [Treatment of gunshot wounds peripheral nerves: Proceedings of the Conference of Neurosurgeons and Neuropathologists of the Leningrad Front)]. Leningrad: The Neurosurgical Institute of Leningrad; 1947: 75–76. (In Russ.).
12. Triumphov A.V. [Histological changes in sympathetic ganglia, excised for causalgia]. *Questions of general and clinical neurology*. 1949; 2: 99–103. (In Russ.).
13. Triumphov A.V. [On the application of M.I. Astvatsaturov biogenetic method in the analysis of sensitive disorders]. *Questions of general and clinical neurology*. 1949; 2: 369–373. (In Russ.).
14. Triumphov A.V. [Life and activity of M.I. Astvatsaturov] (typewritten). Leningrad; 1951: 47 p. (In Russ.).
15. Triumphoff A. Über den inneren Ban des Nervus medians. *Zschr Neur Psych*. 1930; 126(3/4): 520–535. (In Germ.).

Информация об авторах: Литвиненко Игорь Вячеславович – д.м.н., проф., нач. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;
 Михайленко Анатолий Андреевич – д.м.н., проф. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
 Бисага Геннадий Николаевич – д.м.н., проф. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
 Аношина Елена Алексеевна – к.м.н., зав. физиотерапевтическим отд. Клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
 Гусева Наталья Александровна – к.м.н., врач отд. функциональной диагностики Клиники нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors: Igor V. Litvinenko, D.Sci. (Med.), Prof., Head of Department of nervous diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev str., 6. E-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;
 Anatoly A. Mikhaylenko, D.Sci. (Med.), Prof., Department of nervous diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;
 Gennadiy N. Bisaga, D.Sci. (Med.), Prof., Department of nervous diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;
 Elena A. Anoshina, PhD, Head of Physiotherapy Department, Clinics of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;
 Natalia A. Guseva, PhD, physician, Department of Functional Diagnostics, Clinics of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia