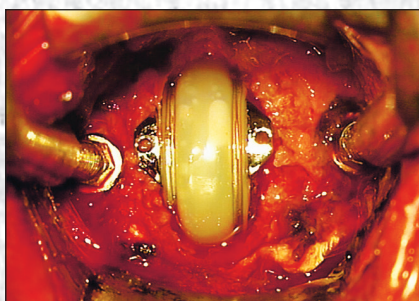


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 13 №1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Системный тромболизис при ишемическом инсульте
- Миотоническая дистрофия
- Шейная артропластика
- Первичная головная боль
- Церебральная микроангиопатия

Экспериментальная неврология

- Интегративные функции ретроспленальной коры

Научный обзор

- Аутосомно-рецессивные наследственные периферические нейропатии

Технологии

- Нейрохирургия эпилепсии

Клинический разбор

- Первичная прогрессирующая афазия

Хроника

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. — д.м.н., 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)*

Зельман В.Л. — проф., *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. — д.б.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *член-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, ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр 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)*

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

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

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

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

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

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

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

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр 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)*

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

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

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

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

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

Хасников 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 ДПО «Центральная государственная медицинская академия» 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 13 № 1 2019

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.

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. 1-1 и 2-1 из статьи А.О. Гуши и др. (с. 26).

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.), Privolzhsky Research Medical University (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, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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)

Chekhnin 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.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limborskaya 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)

Shmyrev V.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (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)

Várákin 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 13 No. 1 2019
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.sovereignopress.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.

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. 1-1 and 2-1 from the article Guscha A.O. et al. (p. 26).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности 5
Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танацян М.М.
ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений 15
Иванова Е.О., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Курбатов С.А., Иллариошкин С.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия

Шейная артропластика: 5-летнее наблюдение 26
Луца А.О., Древаль М.Д., Петросян Д.В., Арестов С.О., Кащеев А.А., Вершинин А.В., Полторако Е.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

К проблеме диагностики и ведения пациентов с первичной головной болью в Республике Армения 31
Векилян А.Р., Саакян А.Е., Манвелян О.М.
Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией 36
Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Гнедовская Е.В., Бердалин А.Б.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Интегративные функции ретроспленальной коры: данные анатомии, коннектомики и клеточной электрофизиологии у крыс 47
Минеева О.А., Безряднов Д.В., Чехов С.А., Сварник О.Е., Анохин К.В.
ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ФГБУН «Институт психологии РАН», Москва, Россия; НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Научный обзор

Современные клиничко-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях 55
Муртазина А.Ф., Щагина О.А., Никитин С.С., Дадали Е.Л., Поляков А.В.
Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Технологии

Современные нейрохирургические подходы к терапии структурных эпилепсий 70
Ситников А.Р., Скоробогатова В.А., Маслово Н.Н.
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия

Клинический разбор

Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение 78
Баранцевич Е.Р., Ковальчук Ю.П., Мельник Е.В., Эмануэль В.С., Эмануэль Ю.В.
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Хроника

Объединенный международный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии 84

III Национальный конгресс «Кардионеврология» 86

Конференция «Мозг и нейротехнологии: от фундаментальных исследований к клинике» 88

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety 5
Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M.
Botkin City Clinic Hospital, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism 15
Ivanova E.O., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Kurbatov S.A., Illarionov S.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center, Voronezh, Russia

Cervical arthroplasty: 5-year follow-up 26
Guscha A.O., Dreval M.D., Petrosyan D.V., Arestov S.O., Kascheyev A.A., Vershinin A.V., Poltorako Ye.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Current situation of diagnostics and management of patients with primary headache in the Republic of Armenia 31
Vékilyan H.R., Sahakyan A.E., Manvelyan H.M.
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease 36
Dobrynya L.A., Shantieva K.V., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotchenkova M.V., Gnedovskaya E.V., Berdalin A.B.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Experimental neurology

Integrative functions of the retrosplenial cortex in rats: anatomy, connectomics, and cellular electrophysiology 47
Mineeva O.A., Bezryadov D.V., Chekhov S.A., Svarnik O.E., Anokhin K.V.
P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia; Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Reviews

Current view on phenotypic and genetic features of autosomal recessive inherited peripheral neuropathies 55
Murtazina A.F., Shchagina O.A., Nikitin S.S., Dadali E.L., Polyakov A.V.
Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology", Moscow, Russia; Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Technologies

Current neurosurgical approaches to treatment of structural epilepsies 70
Sitnikov A.R., Skorobogatova V.A., Maslova N.N.
Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia; Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Clinical analysis

Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation 78
Barancevich Ye.R., Koval'chuk Yu.P., Mel'nik Ye.V., Emanuel' V.S., Emanuel' Yu.V.
Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Chronicle

The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology 84

III National Congress "Cardioneurology" 86

Conference "The brain and neurotechnology: from basic research to the clinic" 88

Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности

М.А. Домашенко¹, М.Ю. Максимова², М.М. Танащян²

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена является «золотым стандартом» реперфузионной терапии, имея максимальный класс доказательности в европейских и североамериканских руководствах по ведению пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Цель исследования: определение факторов индивидуальной эффективности и безопасности системного тромболизиса у пациентов с ИИ для разработки персонифицированных подходов к его оптимизации.

Материалы и методы. В исследование были включены 396 пациентов с ИИ, из которых 196 больным был проведен системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена, 200 пациентов составили группу контроля. Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка функциональной независимости пациентов по модифицированной шкале Рэнкина через 3 мес после инсульта.

Результаты. Подтверждено улучшение функционального исхода у пациентов с ИИ при проведении системного тромболизиса, а также отсутствие влияния тромболитической терапии на показатели летальности. Снижение уровня бодрствования, наличие афазии, гемиплегия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, постинфарктный кардиосклероз являются клиническими факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом заболевания после системного тромболизиса. Большая вероятность наступления летального исхода отмечена нами у пациентов со снижением уровня бодрствования (OR 3,1 (1,1–8,8); $p=0,03$), наличием пареза зрения (OR 6,8 (2,2–20,9); $p<0,001$) и гемиплегией (OR 6,5 (2,0–21,4); $p=0,002$), а также с хронической сердечной недостаточностью (OR 2,4 (1,1–5,3); $p=0,03$).

Заключение. Адекватный анализ неврологической симптоматики и клиничко-anamnestических данных при поступлении пациента с ИИ позволяет прогнозировать эффективность тромболизиса и может иметь важное значение при планировании тактики лечения пациента и выборе методов реперфузии.

Ключевые слова: реперфузия, тромболизис, прогноз, ишемический инсульт, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена.

Адрес для корреспонденции: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5. ГКБ им. С.П. Боткина. E-mail: mdomashenko@gmail.com. Домашенко М.А.

Для цитирования: Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 5–14.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety

Maksim A. Domashenko¹, Marina Yu. Maksimova², Marine M. Tanashyan²

¹Botkin City Clinic Hospital, Moscow, Russia; ²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator is the “gold standard” of reperfusion therapy, having the maximum level of evidence in European and North American guidelines for the treatment of patients with acute ischemic stroke (IS).

Objective: to determine factors of individual efficacy and safety of systemic thrombolysis in patients with IS aiming to establish personalized approach to its optimization.

Materials and methods. The study included 396 patients with IS, of whom 196 patients underwent systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and 200 patients formed the control group. A prospective non-randomized study was conducted in parallel groups to estimate efficacy and safety of systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. The primary endpoint of the study was functional independence of patients measured with a modified Rankin scale 3 months after the stroke.

Results. We confirmed improvement of the functional outcome in patients with IS who underwent systemic thrombolysis. We also showed no effect of thrombolytic therapy on the mortality rates. Decreased wakefulness, presence of aphasia, hemiplegia, congestive heart failure, type 2 diabetes, postinfarction cardiosclerosis were shown to be clinical factors associated with an unfavorable prognosis of the disease after systemic thrombolysis. We found higher likelihood of death in patients with decreased level of consciousness (OR 3.1 (1.1–8.8); $p=0.03$), as well as with paresis (OR 6.8 (2.2–20.9); $p<0.001$), hemiplegia (OR 6.5 (2.0–21.4); $p=0.002$), and chronic heart failure (OR 2.4 (1.1–5.3); $p=0.03$).

Conclusion. Adequate analysis of neurological symptoms and clinical and anamnestic data upon admission of a patient with IS allows to predict the effectiveness of thrombolysis and may be important in treatment planning and in choosing reperfusion methods.

Keywords: reperfusion, thrombolysis, outcome, ischemic stroke, recombinant tissue plasminogen activator.

For correspondence: 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky drive, 5, S.P. Botkin City Clinical Hospital. E-mail: mdomashenko@gmail.com. Domashenko M.A.

For citation: Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 5–14. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1

Введение

Ишемический инсульт (ИИ), независимо от его непосредственной причины, развивается в условиях значительно выраженной гемостатической активации, депрессии фибринолиза, а также гемореологических нарушений и изменений микроциркуляции [1–3].

В многочисленных экспериментах и клинических исследованиях подтверждено, что терапевтическая или механическая реперфузия – растворение или устранение тромба, вызвавшего окклюзию мозговой артерии, – наиболее эффективна в первые часы ишемии мозга, когда большая часть выявляемых при помощи методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на начальной стадии снижения мозгового кровотока. При этом восстановление кровотока в окклюзированной/тромбированной мозговой артерии улучшает перфузию зоны «ишемической полутени», а следовательно, увеличивает вероятность сохранения жизнеспособности клеток этой области. Отсутствие же такового обуславливает прогрессирование ишемии мозга и трансформацию пенумбры в инфаркт головного мозга (рис. 1).

Системный тромболитический – внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг; 10% дозы вводится болюсно, остальная часть – в течение последующих 60 мин внутривенно капельно) в течение 4,5 ч от начала ИИ. Тромболитический является «золотым стандартом» реперфузионной терапии и получил самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) в европейских [4] и североамериканских [5] руководствах по ведению пациентов в остром периоде ИИ.

Последний метаанализ, включающий данные 9 рандомизированных исследований по системному тромболитическому [6], а также персонализированный анализ данных этих исследований [7], охвативших более 6 тыс. пациентов, подтвердили улучшение функционального прогноза на фоне тромболитической терапии (ТЛТ), а также тот факт, что более раннее начало лечения связано с благоприятным клиническим эффектом.

Впервые в России метод системного тромболитического с использованием rtPA был внедрен в клинике НИИ cerebrovascularной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова.

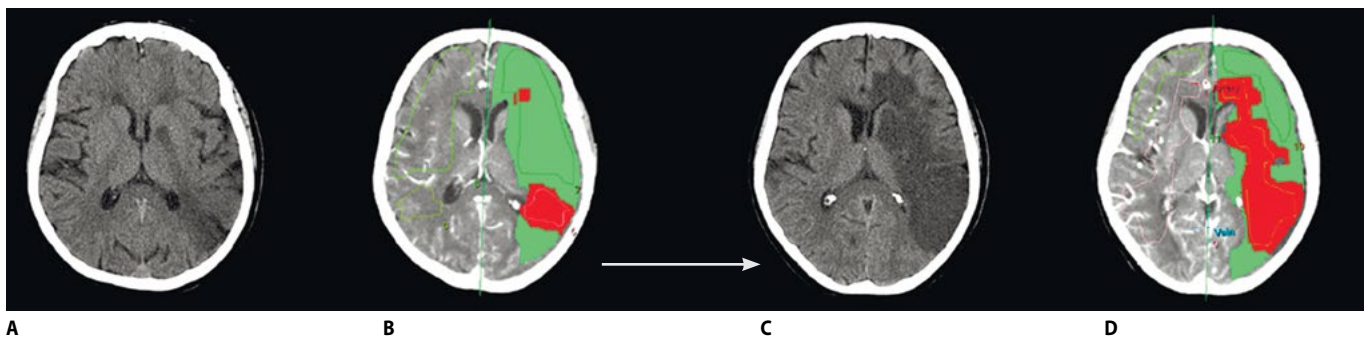


Рис. 1. Динамика ишемии головного мозга при отсутствии реперфузии по данным нейровизуализации (собственные наблюдения, пациентка А., 73 года). А – небольшая гиподенсивная зона в левой теменно-затылочной области по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга (первые 8 ч инсульта); В – аналогичная по объему зона отсутствия перфузии в левой теменно-затылочной области (выделена красным цветом), окруженная обширной зоной снижения перфузии (выделена зеленым цветом) в бассейне левой средней мозговой артерии по данным КТ-перфузии (первые 8 ч инсульта); С – обширная гиподенсивная зона в левом полушарии большого мозга в бассейне левой средней мозговой артерии по данным КТ (2-е сут инсульта); D – аналогичная по объему зона отсутствия перфузии в левом полушарии большого мозга (выделена красным цветом), окруженная небольшой зоной снижения перфузии (выделена зеленым цветом) по данным КТ-перфузии (2-е сут инсульта)

Fig. 1. Evolution of ischemic lesion in the brain of a 73 years old woman who didn't undergo reperfusion (CT and CT-perfusion data). A, computed tomography (CT) scan of the brain showing a small hypodense zone in the left parietal-occipital region (first 8 hours of stroke); B, CT perfusion scan showing a similarly sized unperfused zone (highlighted in red) in the left parietal-occipital region, surrounded by an extensive hypoperfused area (highlighted in green) in the left middle cerebral artery territory (first 8 hours of stroke); C, CT scan showing extensive hypodense zone in the left hemisphere in the left middle cerebral artery territory (2nd day of stroke); D, CT perfusion scan showing a similarly sized unperfused zone (highlighted in red) in the left hemisphere of the brain, surrounded by a small zone of reduced perfusion (highlighted in green) (2nd day of stroke)

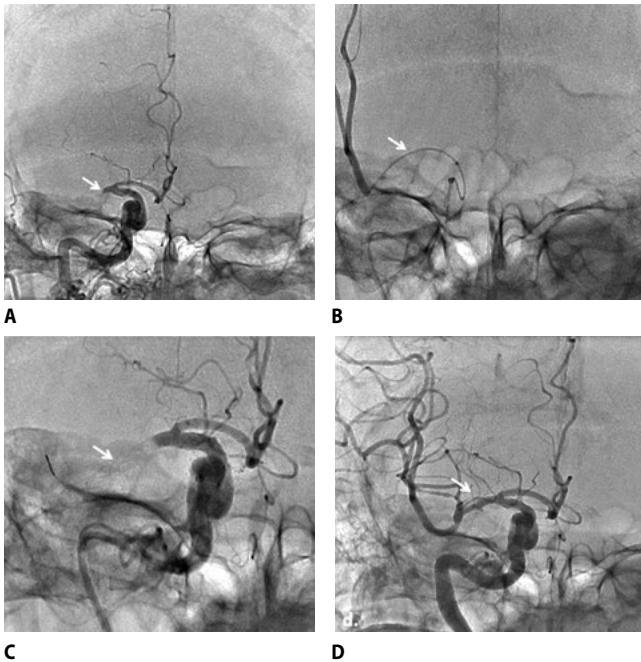


Рис. 2. Реканализация проксимального отдела правой СМА во время проведения эндоваскулярной тромбэктомии стентом-ретривером (собственное наблюдение, пациент М., 79 лет). А – окклюзия сегмента М1 правой СМА по данным цифровой субтракционной ангиографии; В – проведение микрокатетера дистальнее участка окклюзии правой СМА; С – расправление стента-ретривера в области тромба; D – реканализация правой СМА

Fig. 2. Recanalization of the proximal right middle cerebral artery (MCA) occlusion during endovascular stent-retriever thrombectomy (own observation of a 79 years old patient). A, appearance of occlusion of the M1 segment of the right MCA on digital subtraction angiography; B, microcatheter inserted distally to the site of right MCA occlusion; C, expansion of the stent-retriever in the thrombus; D, recanalization of the right MCA

гова на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [8], с 2008 г. применяется в Научном центре неврологии [9–11]. Метод системной ТЛТ был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболитиз является неотъемлемой составляющей оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний головного мозга [12, 13]. Порядок проведения системного тромболитиза регламентирован Приказом МЗСР РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ОНМК» № 389н от 06.07.2009 (в редакции Приказов МЗСР РФ № 44н от 02.02.2010 и № 357н от 27.04.2011), Приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Появление устройств для тромбэктомии нового поколения (прежде всего, Solitaire) привело к пересмотру тактики лечения ИИ на фоне проксимальной окклюзии интракраниальных артерий. В первой половине 2015 г. были опубликованы результаты MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA исследований, доказавших эффективность и безопасность комбинации системного

тромболитиза тРА с последующим эндоваскулярным вмешательством [14–18].

В 2016 г. был проведен метаанализ персонифицированных данных 1287 пациентов, включенных в эти исследования. Подтверждена эффективность эндоваскулярных методов реперфузии вне зависимости от гендерных и расовых особенностей больных: тромбэктомия была ассоциирована с достижением более благоприятного функционального исхода по сравнению со стандартной терапией: OR 2,49 (95% CI, 1,76–3,53; $p < 0,0001$), при этом показатель эффективности NNT (number-needed-to-treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достигнуть терапевтического эффекта) составил 2,6 [19].

Учитывая положительные результаты представленных выше исследований, в 2015 г. были обновлены рекомендации АНА-ААА по лечению пациентов в остром периоде ИИ [20]. Так, тщательно отобранному больному с ИИ в течение первых 4,5 ч на фоне системной ТЛТ с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии (СМА) рекомендовано выполнение механической тромбэкстракции с помощью стентов-ретриверов (рис. 2; класс I, уровень доказательности А). Показаниями к тромбэктомии являются функциональная независимость – 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) до ИИ, возраст старше 18 лет, оценка по шкале инсульта NIH >6 баллов, оценка по шкале ASPECTS >6 баллов, техническая возможность эндоваскулярного вмешательства (пункции артерий) (класс I, уровень доказательности А). Как и в отношении системного тромболитиза, временной фактор является определяющим для достижения благоприятного функционального прогноза. Так, целью эндоваскулярного лечения должно являться максимально быстрое достижение уровня реперфузии ТICI 2b/3 (в течение 6 ч с момента развития ИИ) (класс I, уровень доказательности А). В случае необходимости возможно дополнительное внутриартериальное введение фибринолитиков для достижения поставленной цели (класс IIb, уровень доказательности В). Эффективность механической тромбэктомии, выполненной позже 6 ч ИИ, является неопределенной (класс II, уровень доказательности С).

Следует особо подчеркнуть, что в любой клинической ситуации у пациентов, соответствующей критериям проведения системного тромболитиза, необходимо выполнение именно его, даже в случае, если в последующем планируется выполнение эндоваскулярных реперфузионных методов лечения (класс I, уровень доказательности А) [20]. Более того, согласно данным метаанализа Е.А. Mistry и соавт. (2017) именно комбинация системного тромболитиза с механической тромбэктомией эффективнее эндоваскулярной реперфузии без предшествующего тромболитиза, что проявляется улучшением функционального исхода и большей частотой развития реканализации (технически требующей выполнения меньшего количества попыток ее механического достижения). При этом не зарегистрировано увеличения частоты развития геморрагических осложнений при комбинации указанных методов реперфузии по сравнению с эндоваскулярной тромбэктомией без предшествующей ТЛТ [21].

Завершая обзор методов реперфузии, следует отметить, что в последние годы активно изучается возможность расширения окна терапевтических возможностей эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с ИИ. В 2018 г. были опу-

бликованы результаты рандомизированного исследования DAWN, в которое было включено 206 пациентов с ИИ в течение 6–24 ч с момента развития неврологической симптоматики на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА. Обязательным критерием включения в исследование было несоответствие между выраженностью неврологической симптоматики и объемом области ишемии мозга. Суммарный балл по шкале инсульта NIH у включенных в исследование пациентов составлял 10 баллов и более, при этом верифицированный с помощью ДВ-МРТ или КТ-перфузии объем ядра ишемии варьировал в зависимости от возраста (менее 21 мл у пациентов в возрасте 80 лет и старше; менее 31 мл – у больных моложе 80 лет и 31–51 мл – у пациентов моложе 80 лет с оценкой выраженности неврологических нарушений >20 баллов по шкале инсульта NIH). Тромбэктомия была выполнена 107 больным, 99 пациентов получали стандартную терапию. Дополнительный набор больных в исследование был прекращен после предварительного анализа результатов, продемонстрировавших большую эффективность эндоваскулярного лечения данной категории больных с ИИ над консервативным лечением. Процент пациентов, достигших благоприятного функционального исхода (оцененного по mRS), составил 49% в группе больных, которым была выполнена тромбэктомия, по сравнению с 13% на фоне стандартного лечения. При этом частота геморрагических осложнений и показатели летальности были сопоставимы [22].

Также в 2018 г. было завершено исследование DEFUSE 3, в котором оценивались эффективность и безопасность механической тромбэктомии у пациентов с ИИ в окне терапевтической возможности 6–16 ч на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА. В отличие от исследования DAWN, в основе критериев включения в которое лежали клинико-нейровизуализационные несоответствия, в DEFUSE 3 акцент был сделан исключительно на данные нейровизуализации. Обязательными критериями отбора пациентов для включения в исследование были объем «ядра» инфаркта головного мозга менее 70 мл, а также отношение объема области ишемических изменений мозга (ядро+пенумбра) к объему ядра ишемии 1,8 и более. Как и исследование DAWN, после предварительного анализа данных 182 пациентов исследование DEFUSE 3 было досрочно прекращено из-за доказательства значительных преимуществ эндоваскулярного лечения над стандартной терапией как в отношении достижения благоприятного функционального прогноза (оценка по mRS 2 балла и менее через 90 сут после ИИ в группе тромбэктомии зарегистрирована у 45% пациентов, в группе контроля – у 17%; $p < 0,001$), так и в отношении летальности (14% в группе тромбэктомии по сравнению с 26% в группе стандартной терапии; $p = 0,05$) [23].

На основании опубликованных результатов двух вышеперечисленных исследований в марте 2018 г. были пересмотрены рекомендации АНА-ААА по лечению пациентов в остром периоде ИИ. Пациентам с ИИ на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА, поступившим в первые 6–16 ч с момента развития неврологической симптоматики и удовлетворяющим критериям включения в исследование DAWN или DEFUSE 3 (класс I, уровень доказательности А), а также пациентам с ИИ, поступившим в первые 16–24 ч с момента развития неврологической симптоматики и удовлетворяющим критериям включения в исследование

DAWN (класс IIb, уровень доказательности В), рекомендовано выполнение эндоваскулярной тромбэктомии [24].

Чрезвычайно важным является поиск факторов, обуславливающих благоприятный функциональный исход ТЛТ как с точки зрения безопасности применения данного метода лечения, а следовательно, и более широкого его применения, так и с позиций маршрутизации пациентов в первые часы ИИ с целью определения оптимального метода реперфузии (ТЛТ, эндоваскулярное лечение или их комбинация).

Целью настоящего исследования было определение факторов индивидуальной эффективности и безопасности системного тромболизиса у пациентов с ИИ для разработки персонализированных подходов к его оптимизации.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФГБНУ НЦН на базе 2-го неврологического отделения (отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии), а также в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина (Москва) на базе Регионального сосудистого центра больницы.

Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах, включавшее оценку клинических данных 396 пациентов с ИИ: 246 мужчин (62,1%) и 150 женщин (37,9%), средний возраст 63 [56; 73] года.

Патогенетический подтип ИИ определяли в соответствии с классификацией, разработанной в ФГБНУ НЦН [25]. Выделяли атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический подтипы ИИ, ИИ по типу гемореологической микроокклюзии (табл. 1).

Всем пациентам в соответствии с международными и отечественными рекомендациями назначались:

- инфузионная терапия растворов гидроксипроксиэтилкрахмала и кристаллоидных растворов – изотонического раствора NaCl, раствора Рингера, раствора Хартмана;
- гипогликемическая терапия при выявлении гипергликемии короткодействующими препаратами инсулина с последующим переводом по показаниям на пероральную гипогликемическую терапию или инсулинотерапию;
- гипотензивная терапия;
- антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (у пациентов после системной ТЛТ – спустя 24 ч от начала развития симптоматики, у пациентов контрольной группы – с момента поступления);
- антикоагулянтная терапия препаратами гепарина или низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах пациентам с выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч от начала ИИ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений;
- нейрометаболическая терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины) при наличии показаний к ее проведению;
- ранняя двигательная и речевая реабилитация.

Системный тромболизис rPA был проведен 196 больным – группа ТЛТ (132 мужчины, 64 женщины; 62 [55; 72] года), 200 пациентов с ИИ (114 мужчин, 86 женщин; 65 [57; 76] лет) были включены в группу контроля. Время от момента поступления пациентов в клинику до начала проведения системного тромболизиса составило 45 [30; 65] мин.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов групп ТЛТ и контроля

Table 1. Baseline data of the patients included in the study

Показатель / Parameter	Группа ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	Группа контроля / Control group (n=200)	p
Возраст, годы / Age, years	62 [55; 72]	65 [57; 76]	0,22*
Доля мужчин / Proportion of males	132 (67%)	114 (57%)	0,033**
Время от манифестации первых симптомов заболевания до госпитализации, мин / The time from the onset of the first symptoms of the disease to hospitalization, min	144 [115; 185]	364 [280; 525]	<0,001*
Подтип инсульта по классификации НЦН / Stroke subtype according to the Research Center of Neurology classification			
Атеротромботический / Atherothrombotic	63 (32%)	64 (32%)	1,1**
Кардиоэмболический / Cardioembolic	93 (47%)	88 (44%)	0,49**
Лакунарный / Lacunar	20 (10%)	30 (15%)	0,15**
По типу гемореологической микроокклюзии / Hemorheological microocclusion type	7 (4%)	9 (4,5%)	0,61**
Криптогенный / Cryptogenic	13 (7%)	9 (4,5%)	0,35**
Основное сосудистое заболевание / Primary vascular disease			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	180 (92%)	189 (95%)	0,29**
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of brachiocephalic arteries	166 (85%)	166 (83%)	0,64**
Сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий / The combination of arterial hypertension and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries	150 (77%)	161 (81%)	0,34**
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология / Concomitant cardiovascular diseases			
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	135 (69%)	134 (67%)	0,69**
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	50 (26%)	53 (27%)	0,82**
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	70 (36%)	66 (33%)	0,57**
Хроническая сердечная недостаточность / Congestive heart failure	66 (34%)	67 (34%)	1,01**
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	37 (19%)	42 (21%)	0,59**
ИИ (3 мес и более до включения в исследование) / Ischemic stroke (3 months and more before inclusion in the study)	28 (14%)	34 (17%)	0,46**
Сопутствующая соматическая патология / Concomitant somatic diseases			
Болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, эмфизема легких) / Respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, pulmonary emphysema)	79 (40%)	86 (43%)	0,59**
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии ремиссии) / Peptic gastric ulcer and duodenal ulcer (in remission)	6 (3%)	10 (5%)	0,33**
Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, хронический алиментарный гепатит, хронический вирусный гепатит) / Diseases of the liver, gallbladder and pancreas (cholelithiasis, chronic pancreatitis, chronic alimentary hepatitis, chronic viral hepatitis)	39 (20%)	44 (22%)	0,61**
Болезни почек и мочевых путей (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический цистит) / Diseases of the kidneys and urinary tract (urolithiasis, chronic pyelonephritis, chronic cystitis)	25 (13%)	30 (15%)	0,52**
Болезни щитовидной железы (узловой зоб, хронический тиреоидит) / Diseases of the thyroid gland (nodular goiter, chronic thyroiditis)	8 (4%)	7 (4%)	0,76**

Примечание: * – критерий Манна–Уитни; ** – критерий χ^2 .

Note: * Mann–Whitney test; ** χ^2 test.

Критерии включения в исследование для пациентов группы ТЛТ: возраст старше 18 лет, клиническая картина ИИ, время с момента развития неврологической симптоматики до начала терапии менее 270 мин, отсутствие признаков внутримозгового кровоизлияния по данным нейровизуализации. Критерии невключения пациентов в группу ТЛТ: противопоказания к проведению тромболитика.

Системный тромболитизис rtPA был проведен в течение первых 270 мин с момента развития неврологической симптоматики. Препарат вводили в дозе 0,9 мг/кг, 10% всей дозы внутривенно струйно, 90% – внутривенно капельно через перфузор в течение последующих 60 мин.

Критерии включения в исследование для пациентов контрольной группы: возраст старше 18 лет; клиническая картина ИИ с выраженностью неврологических нарушений более 2 баллов по шкале инсульта NIH; время с момента развития неврологической симптоматики до госпитализации в стационар менее 24 ч (в том числе пациенты, у которых не представляется возможным установить время начала инсульта); отсутствие признаков внутримозгового кровоизлияния по данным нейровизуализации или выявленные КТ- или МРТ-признаки инфаркта головного мозга полушарной локализации. Критерии невключения пациентов в группу контроля были аналогичны таковым у пациентов группы ТЛТ.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы инсульта NIH. Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по mRS; благоприятным исходом инсульта считали достижение оценки 2 балла и менее.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для количественной оценки данных вычисляли медиану, 25% и

75% квантили (Me [25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применяли непараметрические критерии: критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых признаков, критерий Фридмана для сравнения 3 и более зависимых признаков, критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых признаков, критерий Краскела–Уоллиса для сравнения 3 и более независимых признаков. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводили анализ таблиц 2×2 с вычислением критерия χ^2 . Для выявления маркеров неблагоприятного исхода острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) рассчитывали отношение шансов (для бинарных показателей). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по демографическим показателям, основному сосудистому заболеванию и сопутствующей сердечно-сосудистой, а также соматической патологии (табл. 1).

Неврологическая симптоматика у обследованных пациентов была представлена общемозговой (нарушение уровня бодрствования) и полушарной очаговой неврологической симптоматикой. У пациентов обеих групп чаще отмечалась ишемия левого полушария большого мозга: у 112 (57%) пациентов группы ТЛТ и у 115 (58%) больных группы контроля. Снижение уровня бодрствования зарегистрировано у трети пациентов обеих групп (табл. 2).

Очаговая неврологическая симптоматика наиболее часто проявлялась пирамидными нарушениями. При этом преобладали двигательные нарушения в виде центрального гемипареза, центрального монопареза руки, ноги (табл. 2). Часто степень двигательных нарушений достигала гемиплегии. Центральный парез мимической мускулатуры отмечен у большинства пациентов обеих групп. Не менее частыми очаговыми неврологическими симптомами были

Таблица 2. Общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика у пациентов групп ТЛТ и контроля

Table 2. Neurological examination data of the patients included in the study

Неврологическая симптоматика / Neurological symptoms	Группа ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	Группа контроля / Control group (n=200)	p
Снижение уровня бодрствования / Decreased level of consciousness	63 (32%)	60 (30%)	0,75
Оглушение / Obtundation	50 (26%)	51 (26%)	0,91
Сопор / Sopor	13 (6%)	9 (4%)	0,67
Центральный гемипарез / Central hemiparesis	182 (93%)	184 (92%)	0,88
Гемиплегия / Hemiplegia	79 (40%)	78 (39%)	0,76
Центральный монопарез руки / Arm central monoparesis	10 (5%)	13 (7%)	0,58
Центральный монопарез ноги / Leg central monoparesis	4 (2%)	3 (1%)	0,46
Центральный парез мимической мускулатуры / Central paresis of the mimic muscles	180 (92%)	188 (94%)	0,85
Афазия / Aphasia	59 (30%)	64 (32%)	0,71
Дизартрия / Dysarthria	65 (33%)	67 (34%)	0,89
Расстройства поверхностной чувствительности / Superficial sensitivity disorders	112 (57%)	102 (51%)	0,22
Нарушения глубокой чувствительности, неглект-синдром / Proprioceptive sensitivity disorders, neglect syndrome	80 (41%)	76 (38%)	0,35
Глазодвигательные нарушения / Oculomotor disorders	36 (18%)	28 (14%)	0,18
Гемианопсия / Hemianopsia	55 (28%)	62 (31%)	0,44

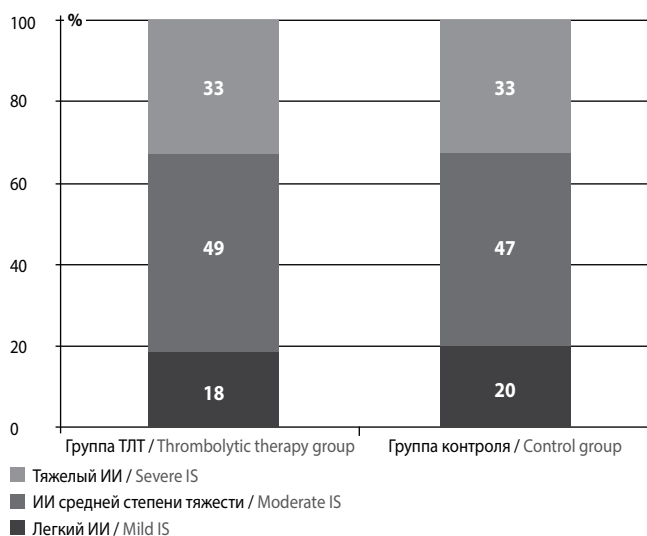


Рис. 3. Распределение пациентов групп ТЛТ и контроля в зависимости от тяжести ИИ

Fig. 3. Stroke severity in patients included in the study

нарушения речи: афазия разной степени выраженности и дизартрия.

Расстройства поверхностной чувствительности (гемигипалгезия, гемианальгезия) отмечались у половины пациентов (табл. 2). Выявлены также нарушения глубокой чувствительности и неглект-синдром.

Глазодвигательные нарушения (ограничение взора, парез взора) изолированно или в сочетании с насильственным поворотом головы в сторону пораженного полушария отмечались несколько чаще у пациентов группы ТЛТ по сравнению с группой контроля. Гемианопсия (ограничение полей зрения) чаще имела место у больных группы контроля.

Несмотря на некоторые различия в частоте встречаемости неврологических симптомов, уровня статистической значимости они не достигли (табл. 2).

Выраженность неврологических нарушений при поступлении у пациентов основной группы составила 15 [10; 18] баллов по шкале инсульта NIH, у больных контрольной группы — 14 [10; 16] баллов ($p=0,85$).

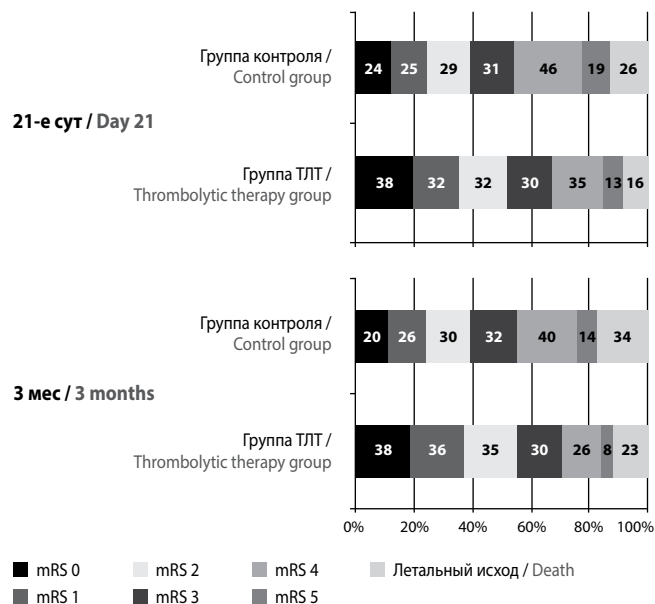
В обеих группах преобладали пациенты с ИИ средней тяжести и тяжелым ИИ (рис. 3). Тяжелый ИИ и ИИ средней степени тяжести составляли большую часть больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим ИИ. ИИ сред-

Таблица 3. Динамика выраженности неврологических нарушений по шкале инсульта NIH у обследованных пациентов

Table 3. Dynamics of the NIH Stroke Scale scores in patients included in the study

Группа / Group	Оценка по шкале инсульта NIH, баллы / NIH stroke scale score			
	при поступлении / on admission	через 24 ч / after 24 h	на 7-10-е сут / day 7-10	на 21-е сут / day 21
ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	15 [10; 18]	11 [7; 15]	8 [4; 13]	6 [2; 10]*
Контроль / Control group (n=200)	14 [10; 16]	12 [9; 15]	10 [7; 13]	9 [6; 12]*

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателем при поступлении (критерий Вилкоксона).
Note: * $p<0,05$ compared to admission (Wilcoxon test).



Достижение функционального исхода / Achievement of functional outcome	21-е сут / Day 21	3 мес / 3 months
	OR 95% CI	OR 95% CI
mRS≤1 балла / points	1,71 (1,11–2,65)	1,82 (1,18–2,8)
mRS≤2 балла / points	1,69 (1,39–2,53)	1,88 (1,26–2,8)
Летальный исход / Death	0,59 (0,31–1,15)	0,65 (0,37–1,15)

Рис. 4. Функциональный исход (оценка по mRS) у обследованных пациентов на 21-е сут и через 3 мес после инсульта

Fig. 4. Functional outcome (mRS) 21 days and 3 months after a stroke in patients included in the study

ней степени тяжести преобладали также среди пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии и криптогенным ИИ. Большая часть больных с лакунарным ИИ была представлена пациентами с легким ИИ.

В обеих группах на фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении выраженности неврологических нарушений, оцененных по шкале инсульта NIH (табл. 3). В группе ТЛТ неврологические симптомы регрессировали в большей степени по сравнению с больными группы контроля, тем не менее не достигнув уровня статистически достоверных различий к 21-м суткам инсульта ($p=0,06$).

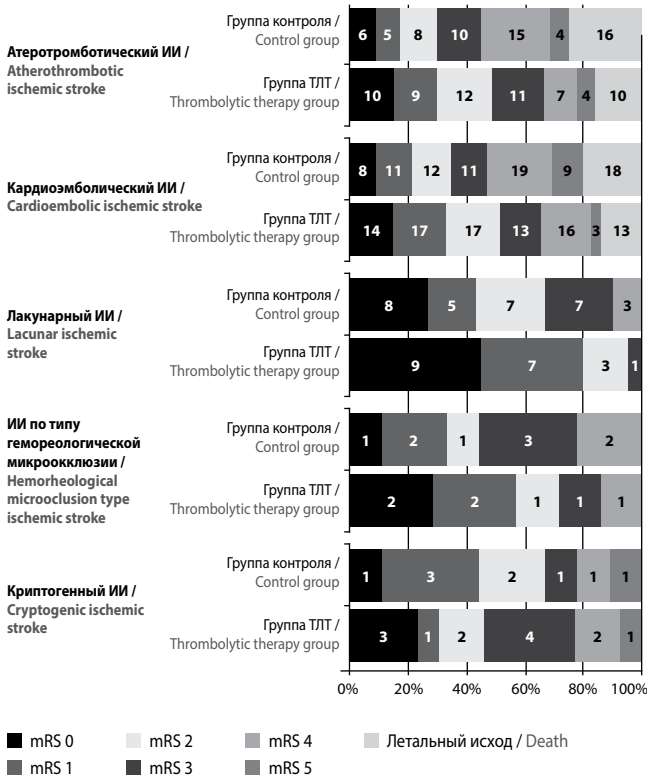


Рис. 5. Функциональный исход (оценка по mRS) через 3 мес после инсульта у обследованных пациентов при различных подтипах ИИ
Fig. 5. Functional outcome (mRS) 3 months after a stroke depending on a stroke subtype in patients included in the study

Применение ТЛТ улучшало функциональный прогноз для больных по сравнению с сопоставимыми по демографическим и клиническим характеристикам пациентами, получившими стандартную терапию (рис. 4, 5). Следует также подчеркнуть, что проведение ТЛТ не влияло на показатели госпитальной летальности в первые 21 сут инсульта, а также летальности в первые 3 мес после ИИ.

Патогенетический подтип ИИ, выявленный по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, не был связан с эффективностью и безопасностью ТЛТ: у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта функциональный прогноз после ТЛТ был сопоставимым. Выполнение ТЛТ у больных с малыми глубинными инфарктами головного мозга также ассоциировано с лучшим функциональным исходом по сравнению со стандартной терапией.

Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза (оценка по шкале mRS 3 балла и более), а также летального исхода на фоне ТЛТ нами проведен расчет отношения шансов (OR) клинических характеристик пациентов (определяемых в рамках оценки шкалы NIH), а также клинико-anamnestических характеристик обследованных больных. Снижение уровня бодрствования (OR 2,2 (1,1–5,6), $p=0,03$), наличие афазии вне зависимости от степени ее выраженности (OR 2,5 (1,1–6,3), $p=0,04$), а также гемиплегия (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания после ТЛТ. Большая вероятность наступления летального исхода отмечена у пациентов со снижением уровня бодрствования (OR 3,1 (1,1–8,8), $p=0,03$), глазодвигатель-

ными нарушениями (парезом взора) (OR 6,8 (2,2–20,9), $p<0,001$) и гемиплегией (OR 6,5 (2,0–21,4), $p=0,002$).

Определены клинико-anamnestические характеристики пациентов с ИИ в первые часы его развития, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания после ТЛТ. Хроническая сердечная недостаточность (OR 2,2 (1,1–5,6), $p=0,03$), сахарный диабет 2-го типа (OR 2,5 (1,1–6,3), $p=0,04$), а также постинфарктный кардиосклероз (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) связаны с тяжелым функциональным прогнозом (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3–5 баллов через 3 мес после инсульта). Большая вероятность наступления летального исхода отмечена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$).

Обсуждение

Результаты нашей работы подтверждают эффективность системного тромболизиса с использованием rtPA в первые 270 мин развития острого ИИ на репрезентативной выборке пациентов. Впервые определены клинические (в рамках шкалы NIH) и клинико-anamnestические предикторы эффективности ТЛТ.

Традиционно выделяют несколько факторов, определяющих эффективность внутривенной фибринолитической терапии rtPA (помимо проведения тромболизиса строго в рамках существующих протоколов).

Фактор времени. Более раннее начало внутривенного фибринолизиса обуславливает большую его эффективность и безопасность, демонстрирует максимальную вероятность благоприятного клинического исхода (оценка по mRS 0–1 балл через 3 мес после инсульта) при начале ТЛТ в первые 1–2 ч с постепенным ее уменьшением к завершению окна терапевтических возможностей [6, 26–28].

Выраженность неврологической симптоматики. Вероятность достижения положительного эффекта системного тромболизиса, по данным последнего метаанализа, выше у пациентов с оценкой по шкале NIHSS до 10 баллов и 16–21 балл. Вместе с тем большая выраженность неврологической симптоматики не исключает проведения ТЛТ [6].

Возраст пациентов. Системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет [29, 30], однако более старший возраст также не является ограничением к его проведению [6, 27, 31], но требует более тщательного взвешивания потенциальных рисков (прежде всего геморрагических осложнений).

Объем и локализация тромба. Протяженные, сложные по составу тромбы интракраниальных артерий менее подвержены реканализации [32] при внутривенном использовании фибринолитика. Действительно, вероятность успешного восстановления кровотока в окклюзированной СМА в сегменте М2 (по мнению разных авторов, варьирует от 30,8% [33] до 77% [34]) существенно выше, чем вероятность реканализации ВСА (от 4% [33] до 35% [34]). Величина тромба в интракраниальной части ВСА или проксимальном (М1) сегменте СМА более 8 мм сводят вероятность успешного восстановления их просвета на фоне системного тромболизиса rtPA к нулю, однако при протяженности тромба 2 мм и менее шансы успешной реканализации превышают 90% [35].

Характер тромба. Свежие «красные» тромбы, состоящие из сетей фибрина, более чувствительны к действию тромболитиков, что подтверждается быстрым и успешным лизисом венозных тромбов по сравнению с артериальными, где преобладают морфологически «белые» тромбы. В то же время при большом содержании фибриногена и липидов тромб более устойчив к лизису [36]. Однако на сегодняшний день не существует ни ультразвуковых, ни нейровизуализационных способов быстрой прижизненной диагностики состава тромба, вызвавшего окклюзию интракраниальных артерий.

Список литературы

1. Сулина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиромботическая терапия. М., 2005. 248 с.
2. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28: 51–57. PMID: 12632012.
3. Сулина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антиромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009. 224 с.
4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al; Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1235. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.
7. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644. PMID: 27507856.
8. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 106(12): 24–31.
9. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008; (2): 5–12.
10. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; (4): 53–58.
11. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М. (ред.) *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. М., 2015. II: 9–45.
12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Лелюк В.Г. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. В кн.: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями»*. Ярославль, 2011: 13–33.
13. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. *Фарматека* 2015; (9): 14–19.
14. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
15. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
16. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
17. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
18. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
19. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
20. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treat-

Заключение

Системный тромболизис является высокоэффективным методом реперфузии у тщательно отобранных пациентов в первые 270 мин ИИ. Адекватный анализ неврологической симптоматики и клинико-анамнестических данных при поступлении пациента с ИИ позволяет прогнозировать эффективность тромболизиса и может иметь важное значение при планировании тактики лечения пациента и выборе методов реперфузии.

References

1. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. [Ischemic stroke: blood, vessel wall and antithrombotic treatment]. Moscow, 2005. 248 p. (In Russ.)
2. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28: 51–57. PMID: 12632012.
3. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Antithrombotic treatment of the stroke]. Moscow, 2009. 224 p. (In Russ.)
4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al; Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1235. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.
7. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644. PMID: 27507856.
8. Skvortzova V.I., Golukhov G.N., Gubskiy L.V. et al. [Systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106(12): 24–31. (In Russ.)
9. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2008; (2): 5–12. (In Russ.)
10. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Reperfusion mechanisms for intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika*. 2012; (4): 53–58. (In Russ.)
11. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Reperfusion treatment of ischemic stroke]. In: M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan (eds.) [Neurology of the XXI Century: Diagnostic, Medical and Research Technologies: A Guide for Doctors]. Moscow, 2015. II: 9–45. (In Russ.)
12. Skvortzova V.I., Stakhovskaya L.V., Lelyuk V.G. et al. [Modernization of stroke care system in Russian Federation]. In: [Materials of the Russian conference «Modernization of care system of patients with cerebrovascular diseases»]. Yaroslavl, 2011: 13–33. (In Russ.)
13. Shamalov N.A. [Problems and perspectives of reperfusion therapy of ischemic stroke in Russia]. *Pharmateka* 2015; (9): 14–19. (In Russ.)
14. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
15. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
16. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
17. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
18. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
19. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
20. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early

ment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.

21. Mistry E.A., Mistry A.M., Nakawah M.O. et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients. A meta-analysis. *Stroke* 2017; 48: 2450–2456. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.117.017320. PMID: 28747462.

22. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442. PMID: 29129157.

23. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.

24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.

25. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.

26. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6. PMID: 20472172.

27. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2012; 380: 730]. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5. PMID: 22632908.

28. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632–1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203. PMID: 24756513.

29. Obviagele B., Reeves M.J., Nasiri M. et al. A simple risk index and thrombolytic treatment response in acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2014; 71: 848–854. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.689. PMID: 24798141.

30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.

31. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1322. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.

32. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology* 2002; 44: 695–699. DOI: 10.1007/s00234-002-0762-6. PMID: 12185548.

33. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254–2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. PMID: 20829513.

34. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300. PMID: 23390923.

35. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. PMID: 21474810.

36. Del Zoppo C.J., Poock K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86. DOI: 10.1002/ana.410320113. PMID: 1642475.

Поступила 28.11.2018
Принята в печать 13.12.2018

Информация об авторах: Домашенко Максим Алексеевич — к.м.н., зам. главного врача ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия; Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Maksim A. Domashenko, PhD (Med.), Deputy chief doctor, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Marina Yu. Maksimova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy director of science, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.

21. Mistry E.A., Mistry A.M., Nakawah M.O. et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients. A meta-analysis. *Stroke* 2017; 48: 2450–2456. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.117.017320. PMID: 28747462.

22. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442. PMID: 29129157.

23. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.

24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.

25. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)

26. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6. PMID: 20472172.

27. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet* 2012; 380: 730]. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5. PMID: 22632908.

28. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632–1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203. PMID: 24756513.

29. Obviagele B., Reeves M.J., Nasiri M. et al. A simple risk index and thrombolytic treatment response in acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2014; 71: 848–854. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.689. PMID: 24798141.

30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.

31. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1322. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.

32. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology* 2002; 44: 695–699. DOI: 10.1007/s00234-002-0762-6. PMID: 12185548.

33. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41: 2254–2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. PMID: 20829513.

34. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300. PMID: 23390923.

35. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. PMID: 21474810.

36. Del Zoppo C.J., Poock K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86. DOI: 10.1002/ana.410320113. PMID: 1642475.

Received 28.11.2018
Accepted 13.12.2018

Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений

Е.О. Иванова¹, А.Н. Москаленко¹, Е.Ю. Федотова¹, С.А. Курбатов², С.Н. Иллариошкин¹

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

²АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия

Миотоническая дистрофия – наиболее частая наследственная форма мышечной дистрофии у взрослых. Заболевание характеризуется прогрессирующим типом течения, аутосомно-доминантным наследованием и мультисистемным поражением (скелетные мышцы, миокард, эндокринная система, орган зрения и др.). В статье рассматриваются клинические проявления миотонической дистрофии 1-го и 2-го типов, а также анализируются генетические аспекты и современные подходы к диагностике миотонической дистрофии. Представлено собственное клиническое наблюдение заболевания в семье, демонстрирующее редкое сочетание миотонической дистрофии 1-го типа, сирингомиелии и проксимальной мышечной слабости, а также наглядный пример феномена антиципации.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, миопатия, мультисистемное поражение, экспансия микросателлитных повторов, антиципация, сирингомиелия.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: kate-fileo@mail.ru. Иванова Е.О.

Для цитирования: Иванова Е.О., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Курбатов С.А., Иллариошкин С.Н. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 15–25.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2

Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism

Ekaterina O. Ivanova¹, Anna N. Moskalenko¹, Ekaterina Yu. Fedotova¹, Sergey A. Kurbatov², Sergey N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center, Voronezh, Russia

Myotonic dystrophy is the most common form of hereditary progressive muscular dystrophy in adults. The disorder is characterized by progressive course, autosomal dominant inheritance and multisystem involvement (skeletal muscles, myocardium, endocrine system, eyes, etc.). The paper highlights a huge heterogeneity of clinical manifestations of myotonic type 1 and type 2, and reviews genetic aspects and current approaches to the diagnosis of myotonic dystrophy. We present our own clinical observation of myotonic dystrophy in a family, which demonstrates a rare combination of a classical form of myotonic dystrophy type 1, syringomyelia and proximal muscle weakness, and provides an classical example of the phenomenon of anticipation.

Keywords: myotonic dystrophy, myopathy, multisystem involvement, microsatellite expansion, anticipation, syringomyelia.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: kate-fileo@mail.ru. Ekaterina O. Ivanova

For citation: Ivanova E.O., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Kurbatov S.A., Illarioshkin S.N., Myotonic dystrophy: genetics and clinical polymorphism. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 15–25. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.2

Введение

Миотоническая дистрофия (далее ДМ, что соответствует принятому в англоязычной литературе сокращению DM – Dystrophia myotonica), традиционно рассматриваемая в спектре прогрессирующих мышечных дистрофий, представляет собой клинически гетерогенное мультисистемное заболевание, основные клинические проявления которого включают не только миотонию и прогрессирующую мышечную дистрофию, но и патологию со стороны других органов

и систем – наиболее часто нарушение сердечной проводимости и ритма, раннюю катаракту и эндокринные нарушения [1]. Это самая частая генетическая форма мышечной дистрофии у взрослых, с которой приходится сталкиваться в клинической практике каждому неврологу на рутинном приеме. Вместе с тем выраженная клиническая гетерогенность и фенотипическое перекрытие с широким спектром наследственных и приобретенных заболеваний нередко служит причиной отсрочки в установлении верного диагноза и назначении адекватного обследования и лечения.

ДМ имеет разную частоту представленности в разных популяциях с наибольшей частотой в северной Швеции, Квебеке (Канада) и Басконии (Испания). Средняя частота встречаемости составляет 1:8000 человек [1]. Выделяют ДМ 1-го типа и ДМ 2-го типа (ДМ1 и ДМ2 соответственно). ДМ1 (ОМ1М#160900), или болезнь Россолимо–Штейнберта–Баттена, впервые была описана Г.И. Россолимо в 1901 г. В 1909 г. Н. Steinert и F.F. Batten дали более подробное описание клинической картины заболевания. Лежащий в основе развития ДМ1 генетический дефект был открыт в 1992 г. Двумя годами позднее было описано аналогичное мультисистемное заболевание, характеризующееся мышечной слабостью, преобладающей в проксимальных отделах конечностей, и катарактой, но без дефекта гена, отвечающего за развитие ДМ1. Данное заболевание получило название проксимальной миотонической миопатии (PROMM, proximal myotonic myopathy), или миотонической дистрофии 2 типа (ДМ2) (ОМ1М#602668) [2].

Генетика и молекулярный патогенез дистрофической миотонии

Оба заболевания характеризуются наличием динамической мутации – нестабильной экспансии микросателлитных нуклеотидных повторов, и аутосомно-доминантным типом наследования.

ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK*, локализованном на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.3). Мутация представляет собой экспансию СТГ-тринуклеотидного повтора в 3'-нетранслируемой, но транскрибируемой области гена [3].

Выделяют 4 формы ДМ1: врожденную, ювенильную, ДМ взрослых (классическую ДМ1) и ДМ с поздним дебютом (позднюю ДМ1). Как и при многих других заболеваниях, связанных с нестабильной экспансией повторов, в случае ДМ1 существует взаимосвязь между генотипом и фенотипом, заключающаяся в том, что наиболее длинные экспансии ассоциированы с наиболее ранним дебютом и более тяжелым течением болезни.

У здорового человека количество СТГ-повторов варьирует от 5 до 37. *DMPK*-аллель, содержащий от 38 до 50 СТГ-повторов, получил название премутантного аллеля. При таком малом размере экспансии заболевание не развивается, однако возрастает нестабильность с тенденцией к образованию полной мутации в следующем поколении, особенно при отцовской передаче. Экспансии размером 51–100 СТГ-повторов называются протомутациями и обнаруживаются у пациентов с поздней формой ДМ1 либо при бессимптомном течении болезни [4]. Для пациентов с классической формой ДМ1 характерен широкий диапазон количества СТГ-повторов – примерно от 100 до 1000 (в среднем 650 повторов), тогда как пациенты с врожденной и ювенильной формами ДМ1 имеют более 1000 повторов (в среднем 1200 повторов) [5]. Для ДМ1 характерен феномен антиципации – утяжеление фенотипа заболевания и более ранний возраст дебюта в каждом следующем поколении, зависящий от пола родителя, передающего мутацию, и от размера экспансии. Премутация и протомутация *DMPK* наследуются стабильно или с небольшим увеличением числа СТГ-повторов в течение нескольких поколений, если передача происходит по материнской линии. При передаче премутации *DMPK* по мужской линии наблюдается повышенная нестабильность СТГ-повторов в сторону расширения, зачастую вплоть до

возникновения полной мутации (число СТГ-повторов >80), в то время как протомутация почти всегда приводит к большому увеличению числа тринуклеотидных повторов. Полные мутации характеризуются высокой нестабильностью при наследовании от обоих полов с тенденцией к большему увеличению размера экспансии при наследовании от матери. Случаи тяжелой врожденной ДМ1 практически всегда наблюдаются при наследовании болезни от матери и лишь крайне редко – от отца [5].

ДМ2 обусловлена экспансией нестабильного ССТГ-повтора в 1 интроне гена, локализованного на коротком плече 3 хромосомы (3q21) и кодирующего белок, связывающий нуклеиновую кислоту – nucleic acid-binding protein, CNBP (ранее известный как белок zinc finger 9, ZNF9) [2]. У здорового человека количество ССТГ-повторов не превышает 26, полной мутации соответствует от 75 до 11 000 повторов (в среднем ~5000), а так называемой «серой зоне» – 27–74 повторов [4,6]. Особенностью ДМ2 является отсутствие зависимости между тяжестью проявлений и возрастом начала заболевания и длиной экспансии, а также отсутствие врожденной формы болезни. Антиципация при ДМ2 не выражена и, напротив, часто наблюдается феномен «обратной антиципации» – уменьшение числа повторов при передаче мутации следующему поколению [7].

При обоих типах ДМ динамическая мутация демонстрирует нестабильность не только в гаметогенезе, но и при делении соматических клеток, что лежит в основе соматического мозаицизма, нарастающего на протяжении всей жизни индивидуума. Мозаицизм имеет место как в различных тканях, так и в клетках одной ткани. Например, у взрослого пациента с ДМ1 в клетках скелетных и сердечной мышц размер экспансии превышает таковой в клетках крови в 2–13 раз, а наименьшие экспансии обнаруживаются во фронтальной коре и таламусе [5].

Несмотря на вышеописанные генетические различия, молекулярный патогенез обеих форм ДМ во многом общий и состоит в приобретении мутантной РНК токсических свойств. Патологический транскрипт имеет измененную структуру и образует агрегаты в ядре клетки – так называемые рибонуклеарные включения. Эти включения связываются с белками-регуляторами сплайсинга – белками семейства MBNL и другими РНК-связывающими факторами, что приводит к нарушению функции этих белков [8]. В свою очередь изменение сплайсинга пре-МРК множества различных генов лежит в основе полисистемного поражения при ДМ [9]. Схожие механизмы повреждения РНК могут обуславливать сходство мультисистемной клинической симптоматики ДМ1 и ДМ2.

Клинические проявления

Клинические проявления ДМ представлены мышечными (миопатия, миотония, миалгия) и внемышечными симптомами, среди которых преобладают нарушения со стороны органа зрения (катаракта), кардиальные и эндокринные расстройства, а также нарушения со стороны ЦНС. Более детально мышечные и внемышечные проявления дистрофических миотоний будут рассмотрены ниже. У пациентов с ДМ1 наблюдается уменьшение продолжительности жизни – средняя продолжительность жизни составляет 53 года, а смертность примерно в 7,3 раза выше, чем в соответствующей возрастной группе. При ДМ2 продолжительность жизни практически не страдает. В целом ДМ2

характеризуется более мягкими проявлениями и более поздним возрастом дебюта, частой встречаемостью и нередким доминированием болевого синдрома (в виде миалгии или напоминающего фибромиалгию), нередким отсутствием миотонии при клиническом осмотре и нейрофизиологическом исследовании. В связи с этим ДМ2 часто остается недиагностированной.

Основные клинические особенности ДМ1 и ДМ2 представлены в табл. 1.

При ДМ1 каждая из форм – от врожденной до поздней – имеет свои особенности, представленные в табл. 2 [10–13]. Общая закономерность состоит в том, что формы с более длинными экспансиями и ранним дебютом протекают в целом тяжелее, чем поздние формы. Вместе с тем

прямой корреляции между генотипом и фенотипом нет, и внутри классической формы ДМ1 у отдельно взятого пациента невозможно предсказать фенотип заболевания по количеству повторов. Именно поэтому при ДМ1 не рекомендован подсчет числа СТG-повторов с прогностической целью.

Мышечные симптомы

Мышечная слабость является одним из наиболее часто встречающихся симптомов при ДМ [14, 15]. Для пациентов с ДМ1 характерны преимущественно дистальная мышечная слабость и атрофии с первоочередным вовлечением в патологический процесс сгибателей пальцев, сгибателей запястья и разгибателей стопы. Поражение последней группы мышц приводит к повисанию стопы

Таблица 1. Клинические особенности ДМ

Table 1. Clinical manifestations of DM

Клинические признаки / Clinical features	ДМ1 / DM1	ДМ2 / DM2
Ключевые признаки / Core symptoms		
Клинически выраженная миотония / Clinical myotonia	Очевидна при развитии заболевания у взрослых / Apparent in adult-onset cases	Присутствует менее чем в 50% случаев / Present in less than 50% of cases
ЭМГ-признаки миотонии / Electrical myotonia	+	+/-
Мышечная слабость / Muscle weakness	Приводит к инвалидизации до 30–50 лет / Leads to disability before the age of 30–50 years	Клинически выражена после 50–70 лет / Clinically apparent after the age of 50–70 years
Катаракта / Cataract	+	+/-
Мышечные проявления / Muscle symptoms		
Слабость мимических и жевательных мышц / Weakness of facial and masticatory muscles	Всегда присутствует / Always present	Обычно отсутствует / Usually absent
Слабость бульбарной группы мышц / Bulbar muscles weakness	Позднее развитие / Late onset	Отсутствует / Absent
Слабость дыхательных мышц / Respiratory muscles weakness	Позднее развитие / Late onset	Крайне редко / Hardly ever
Слабость в дистальных отделах конечностей / Distal muscles weakness	Преобладает / Predominates	Редко (в глубоких сгибателях пальцев) / Rare (in deep flexors of fingers)
Слабость в проксимальных отделах конечностей / Proximal muscles weakness	Может отсутствовать/легкая степень выраженности (развивается на поздней стадии) / May be absent or mild (develops late)	Основная причина инвалидизации пациентов (развивается на ранней стадии) / The main cause of disability (develops early)
Слабость грудино-ключично-сосцевидной мышцы / Weakness of sternocleidomastoid muscle	+	+/-
Миалгия / Muscle pain	-/+	Более чем у 50% пациентов / More than 50% of patients
Внемышечные проявления / Associated manifestations		
Поведенческие изменения / Behavioral changes	У большинства пациентов / In majority of cases	Отсутствуют или легко выражены / Absent or mild
Когнитивные нарушения / Cognitive impairment	От легкой до выраженной степени / Mild to severe	Отсутствуют или легко выражены / Absent or mild
Кардиальные проявления / Cardiac manifestations	+	+/-
Эндокринные нарушения / Endocrine dysfunction	+	+/-

Таблица 2. Клинические особенности различных форм ДМ1

Table 2. Clinical findings in different forms of DM1

Форма / Clinical form	Число СТГ-повторов / CTG-repeat size	Дебют / Age of onset	Клинические признаки, особенности течения заболевания / Clinical features
Врожденная / Congenital	>1000	Аntenатальный период / Antenatal period	<ul style="list-style-type: none"> • снижение двигательной активности плода, вентрикуломегалия, многоводие, преждевременные роды / decreased fetal motor activity, ventriculomegaly, polyhydramnios, preterm labor; • дыхательная недостаточность / respiratory failure; • затруднение при кормлении / difficulty feeding; • краниофациальные аномалии: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы; часто артрогрипоз и/или косолапость / craniofacial abnormalities: conical chin, Gothic palate, inversion and V-shaped upper lip; often arthrogyriposis and/or clubfoot; • задержка психического развития, СДВГ, аутистическое поведение / intellectual disability, ADHD, autistic behavior; • «двухфазное» течение заболевания: регресс неонатальных симптомов у выживших новорожденных до появления симптомов, характерных для взрослой формы ДМ1 по мере взросления / "biphasic" course of the disease: regression of neonatal symptoms in surviving newborns before the onset of symptoms characteristic of the adult form of DM1
Ювенильная / Juvenile	>1000	1–10 лет / 1–10 years	<ul style="list-style-type: none"> • когнитивные и поведенческие нарушения / cognitive and behavioral impairment; • присоединение миотонии на более поздних сроках (на 2-м десятилетии) с быстрым прогрессированием мышечной и немышечной патологии, характерных для пациентов с классической формой ДМ1 / development of myotonia in the later stages (in the 2nd decade) with the rapid progression of muscular and non-muscular manifestations typical for classical form of DM1
Классическая / Classic	100–1000	20–40 лет / 20–40 years	<ul style="list-style-type: none"> • мышечные симптомы (прогрессирующая мышечная слабость и атрофии, миотония) / muscle symptoms (progressive muscle weakness and atrophy, myotonia); • немышечные симптомы (катаракта, нарушение сердечной проводимости и ритма, эндокринные заболевания и др.) / non-muscle symptoms (cataract, impaired cardiac conduction and rhythm, endocrine disorders, etc.)
Поздняя / Late-onset	50–100	20–70 лет (наиболее часто после 50 лет) / 20–70 years (most often after 50 years)	<ul style="list-style-type: none"> • мышечные симптомы слабо/умеренно выражены либо отсутствуют / muscle symptoms mild/moderate or absent; • немышечные симптомы (чаще всего, катаракта, фронтальное облысение) / non-muscle symptoms (most commonly, cataracts, frontal baldness)

и частым падениям и, как следствие, получению травм [15, 16]. Кроме того, поражаются практически все краниальные мышцы. Слабость и атрофия мимических мышц и птоз век придают лицу выражение усталости, грусти или безэмоциональности («миопатическое лицо»). При выраженной слабости круговой мышцы глаза может отмечаться лагофтальм, что повышает риск развития рецидивирующего конъюнктивита. Слабость и атрофия височной, жевательной и орофарингеальных мышц обуславливают развитие нечеткости речи, назолалии, проблем с жеванием и глотанием. Слабость дыхательных мышц развивается у значительного количества пациентов с ДМ1 на ранней стадии заболевания и может стать причиной хронической дыхательной недостаточности. Распространенность дыхательной недостаточности при ДМ1 точно неизвестна, поскольку симптомы ночной гиповентиляции перекрываются типичными нейропсихологическими симптомами, такими как усталость, дневная сонливость и нарушение концентрации внимания [17]. Дыхательная недостаточность наряду с кардиальной патологией является основной причиной снижения выживаемости пациентов с ДМ, поэтому необходима ранняя диагностика этих состояний.

При ДМ2 мышечные атрофии менее выражены, слабость отмечается преимущественно в мышцах проксимальных отделов конечностей и туловища, однако в патологический процесс могут рано вовлекаться и мышцы кисти (глубокий сгибатель пальцев и мышцы I пальца) [14, 15]. Преимущественное поражение проксимальных мышц подтверждают данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц, выявляющей раннюю дистрофию мышц, выпрямляющей позвоночник, и большой ягодичной мышцы [18]. Лицевая и дыхательная мускулатура если и вовлекается в патологический процесс, то страдает в минимальной степени, что может помочь при дифференциальной диагностике с ДМ1 [15].

Миотония клинически проявляется невозможностью немедленного расслабления мышцы после ее сокращения. При повторных однотипных мышечных сокращениях наблюдается уменьшение выраженности миотонии – феномен вработывания [1]. В основе патогенеза миотонии лежит нарушение синхронной работы хлорных каналов вследствие нарушения сплайсинга РНК гена CLCN1 (ген белка мышечных хлорных каналов), что приводит к устойчивой

деполяризации мембраны миофибрилл [19]. При осмотре пациента наиболее часто миотонический феномен выявляется в мышцах дистальных отделов рук, жевательных мышцах и языке – как при выполнении пациентом движений, так и при перкуссии мышц.

Миалгия наиболее характерна для ДМ2, но может присутствовать и в клинической картине ДМ1. Жалобы на диффузную боль в мышцах предъявляет около 60% больных ДМ2. Интенсивность боли в большинстве случаев имеет умеренный характер. Провоцирующими факторами нередко служат физические нагрузки и холод. Для некоторых пациентов болевой синдром является основной причиной снижения качества жизни, особенно при неэффективности принимаемых анальгетических препаратов. Патологический механизм, лежащий в основе миалгии при ДМ2, окончательно не ясен [15, 20].

Внемышечные проявления

Сердце. Характерные для ДМ изменения со стороны сердца можно условно разделить на 3 группы: нарушения проводимости, нарушения ритма сердца и другие нарушения. При ДМ1 выявлена взаимосвязь между числом копий СТГ-повторов и риском развития тяжелой кардиальной патологии, а также сроками ее возникновения [21]. Незначительно выраженные, по данным ЭКГ, нарушения проводимости в виде удлинения интервалов *PR* и *QRS* зачастую присутствуют уже в дебюте ДМ1, а также при асимптомных формах заболевания. В дальнейшем они могут прогрессировать, клинически проявляясь одышкой, головокружением, синкопальными состояниями и даже развитием внезапной сердечной смерти [21, 22]. Наиболее распространенными нарушениями ритма при ДМ1 являются наджелудочковые тахикардии, в особенности фибрилляция и трепетание предсердий. Желудочковые аритмии встречаются реже [21]. Фибрилляция предсердий и нарушение проводимости миокарда, по данным ЭКГ, служат прогностическими факторами риска внезапной смерти при ДМ [23]. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с ДМ2 возникают реже, чем у пациентов с ДМ1, хотя точные частота и степень вовлечения сердца в патологический процесс при ДМ2 неизвестны [24]. При ДМ2 описаны случаи кардиомиопатии – как клинически выраженной, так и бессимптомной, а также дилатация камер сердца с умеренной гипертрофией левого желудочка [25].

Орган зрения. Для ДМ специфично развитие катаракты в виде заднего субкапсулярного помутнения хрусталика у пациентов моложе 50 лет [26]. Реже встречаются ретинопатия, дистрофия сетчатки и другие поражения органов зрения. По частоте и типу катаракты ДМ2 не отличается от ДМ1 [7].

Эндокринная система. У пациентов с ДМ может наблюдаться нарушение функции щитовидной железы, поджелудочной железы, гипоталамуса, половых желез и, по последним данным, паращитовидных желез. Первичный гипогонадизм распространен у мужчин с ДМ1 и, в меньшей степени, с ДМ2. Это состояние может проявляться эректильной дисфункцией, низким уровнем тестостерона, атрофией яичек, которая наряду с атрофией семенных канальцев приводит к бесплодию. Бесплодие может возникать и у пациентов с бессимптомным течением ДМ. У женщин часто встречаются привычное невынашивание беременности и нарушения менструального цикла. Сахарный диабет при ДМ встречается чаще, чем в общей популяции [27, 28]. Для

пациентов с ДМ характерно нарушение сплайсинга мРНК инсулиновых рецепторов, что обуславливает их инсулинорезистентность и приводит к вторично развивающейся гиперинсулинемии. В свою очередь ожирение вследствие гиподинамии увеличивает риск развития диабета [29]. В исследовании E. Passeri и соавт. у 18% пациентов с ДМ был обнаружен вторичный гиперпаратиреоз на фоне низкого уровня 25-гидроксивитамина D при нормальной концентрации кальция сыворотки крови [30].

Центральная нервная система (ЦНС). Вовлечение ЦНС при ДМ впервые было отмечено у пациентов с врожденной и ювенильной формами ДМ1 в силу более значительной выраженности у них когнитивной дисфункции. У детей и подростков с ДМ1 описаны умеренная или тяжелая умственная отсталость, задержка речевого развития, дефицит зрительно-конструктивных навыков, дефицит внимания и гиперактивность, расстройства аутистического спектра, проблемы с коммуникацией и социальная дезадаптация [31–34]. Необходимо отметить, что у пациентов с врожденной и ювенильной формой ДМ1 первым клиническим проявлением болезни могут быть когнитивные (зрительно-пространственные нарушения, снижение инициативности, апатия, невозможность планирования и принятия решений, трудности с обучением) или психические симптомы (нарушение социального взаимодействия со сверстниками). У пациентов с «классической» формой ДМ проявления нейропсихологического дефицита переменны. У них часто наблюдается изменение личности в виде снижения критики к своему состоянию, апатия и умеренные когнитивные нарушения [10, 21, 22]. Помимо когнитивных и поведенческих нарушений при ДМ1 часто отмечаются утомляемость, чрезмерная дневная сонливость, трудности концентрации внимания, расстройства сна (периодические движения ног, нарушения поведения в REM-фазе сна), синдром ночного апноэ. Мягкие симптомы когнитивных и поведенческих нарушений также присутствуют у пациентов с ДМ2. В частности, у этих пациентов обнаруживаются нарушения зрительно-пространственных и исполнительных функций, снижение внимания и гибкости мышления, замкнутость, необщительность и депрессия [35].

Периферическая нервная система. Существуют некоторые разногласия относительно того, является ли полинейропатия отдельным симптомом ДМ или носит вторичный характер и вызвана метаболическими и эндокринными нарушениями, характерными для данного заболевания (сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперпаратиреоз). Согласно исследованию S. Peric и соавт., наиболее распространенным типом периферической полинейропатии у пациентов с ДМ1 (57% пациентов) является демиелинизирующая полинейропатия с преимущественно моторными проявлениями [36]. В исследовании L. Leonardis у больных с ДМ2 преобладал аксональный тип полинейропатии с моторными и сенсорными проявлениями (29% пациентов) [37].

Желудочно-кишечный тракт. Наиболее распространенными симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов с ДМ1 являются боль в животе (55% пациентов), дисфагия (45%), рвота (35%), хроническая или эпизодическая диарея (33%) и недержание кала (30%). Нередко отмечается повышение уровня биохимических показателей функции печени: аланин- и аспаратаминотрансфераз, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Повышена частота развития холелитиаза, что, вероятно, является

следствием вовлечения в патологический процесс гладких мышц желчного пузыря [38, 39].

Кожа и ее придатки. Вовлечение в патологический процесс кожи и ее придатков у пациентов с ДМ1 описано немногими авторами и включает в себя в основном андрогенную алопецию и пилломатриксому. Недавнее исследование А. Самранати и соавт. показало, что по сравнению с группой контроля у пациентов с ДМ1 чаще наблюдались фолликулярный гиперкератоз, фибромы, локальный гипергидроз, ранняя андрогенная алопеция, точечные углубления на ногтевых пластинах, себорейный дерматит, трихокинез и локальная гиперпигментация [40, 41].

Другие системные проявления. Согласно данным эпидемиологических исследований, ДМ1 ассоциирована с увеличением риска развития опухолей щитовидной железы, яичников, толстой кишки, эндометрия, ЦНС и глаз (хориоидальная меланома) [42, 43]. Помимо этого ДМ1 связана с метаболическими нарушениями, включающими повышенный уровень холестерина и гипертриглицеридемию. У пациентов с ДМ1 уровень сывороточной креатинкиназы может быть слегка повышенным, но часто бывает нормальным при бессимптомном течении заболевания. Также у части пациентов выявлено снижение уровня иммуноглобулина G [28].

По данным недавнего исследования, у 60% обследованных пациентов с ДМ2 наблюдалось слабое или умеренное нарушение слуха. У большинства из этих пациентов была диагностирована нейросенсорная тугоухость, которая может быть расценена как ранний пресбиакузис (возрастная потеря слуха) [44]. Аналогичные особенности нарушения слуха также описаны в некоторых исследованиях пациентов с ДМ1.

Инструментальная и лабораторная диагностика ДМ

Окончательно диагноз ДМ устанавливается на основании результатов генетического анализа. К дополнительным методам диагностики относятся электромиография (ЭМГ), МРТ головного мозга и мышц, мышечная биопсия и лабораторные методы исследования крови.

Генетическая диагностика. Для подтверждения мутации используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и Саузерн-блот. Трехпраймерная ПЦР позволяет выявить нормальное количество повторов, экспансию в гетеро- и гомозиготном состоянии. Данный метод является качественным. Для определения точного числа повторов применяется Саузерн-блот.

Лабораторные показатели. Уровень сывороточной креатинкиназы может быть слегка повышенным более чем у 70% пациентов с ДМ1.

ЭМГ является основным методом, позволяющим выявить электрическую нестабильность мышечных волокон даже при отсутствии явных клинических проявлений миотонии. Игольчатая ЭМГ позволяет зафиксировать патологическую возбудимость мембраны мышечных волокон в виде характерных миотонических разрядов (МР) высокой частоты (20–150 Гц) с падением амплитуды и частоты составляющих разряд потенциалов [45]. При прослушивании МР выявляется характерный звук «пикирующего бомбардировщика». МР являются облигатным диагностическим признаком ДМ и обнаруживаются даже у клинически ин-

тактных носителей причинной мутации. При ДМ2 МР удается обнаружить в 50% (а иногда и меньше) исследованных мышц [46].

МРТ головного мозга. Описанные в литературе данные, полученные при МРТ головного мозга пациентов с ДМ, включают широкий спектр аномалий, начиная от гиперинтенсивных очагов в белом веществе больших полушарий и заканчивая генерализованной церебральной атрофией. При ДМ1 изменения МР-сигнала от белого вещества головного мозга представлены субкортикальными и, в меньшей степени, перивентрикулярно расположенными очагами гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR. Очаги локализуются преимущественно в лобной, височной и теменной долях. Гиперинтенсивность белого вещества переднего отдела (полуса) височной доли является относительно специфичным признаком ДМ1 и присутствует приблизительно у одной трети пациентов. Помимо гиперинтенсивных очагов в белом веществе отмечаются генерализованная церебральная атрофия от умеренной до тяжелой степени, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, дилатация желудочков головного мозга и лобный гиперостоз [47, 48]. При вокселориентированной морфометрии у пациентов с ДМ выявлено уменьшение объема серого вещества лобной, височной, теменной и затылочной долей, а также мозжечка [47].

МРТ мышц. В исследовании С. Kornblum и соавт. у пациентов с ДМ1 наблюдалась частая и ранняя дегенерация медиальных головок икроножных мышц, камбаловидных мышц, медиальных широких мышц бедра. При ДМ2 чаще поражались мышца, выпрямляющая позвоночник, и большая ягодичная мышца [18, 49].

Мышечная биопсия является вспомогательным методом диагностики ДМ. В пораженных мышцах наблюдаются неспецифические миопатические изменения, такие как изменение размера мышечных волокон, увеличенные центральные расположенные ядра, фиброз, жировое замещение. Для ДМ характерно наличие ядерных глыбок, не типичных для других мышечных дистрофий. У пациентов с ДМ1 обычно наблюдается преимущественная атрофия волокон 1-го типа (медленно сокращающиеся красные волокна), в то время как у пациентов с ДМ2 преобладает атрофия волокон 2-го типа (быстро сокращающиеся белые волокна) [50].

Клинический случай

В качестве иллюстрации к рассмотренным выше клинико-генетическим особенностям ДМ приводим собственное наблюдение клинического случая ДМ1 в семье (у матери и дочери).

Пациентка Д., 28 лет, поступила в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с направительным диагнозом: «Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия». Предъявляла жалобы на слабость в руках и ногах, быструю утомляемость, периодические головные боли стреляющего характера в левой височной области, снижение памяти на текущие и отдаленные события, снижение остроты зрения.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что пациентка с детского возраста наблюдается у невролога по поводу органического поражения ЦНС (последствия родовой травмы, перинатальная энцефалопатия). Со слов мате-

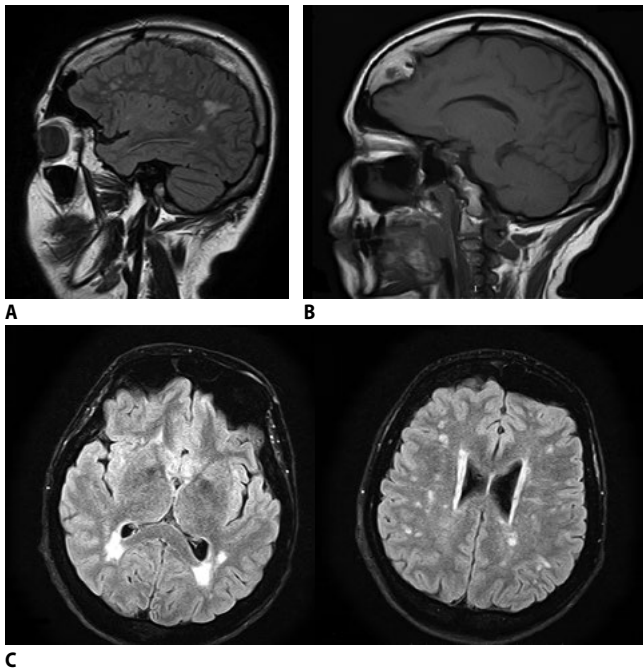


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Д. (А – режим T2; В – режим T1; С – режим FLAIR). Снимки демонстрируют очаговые изменения белого вещества больших полушарий, а также гиперостоз лобных и теменных костей

Fig. 1. Brain MRI of patient D. (A – T2-weighted image; B – T1-weighted image; C – FLAIR). The images demonstrate hyperintense foci in the white matter of both hemispheres, as well as hyperostosis of the frontal and parietal bones

ри, беременность осложнилась многоводием, роды проходили в срок, однако были стремительными (менее 2 ч); ходить начала с 1 года, разговаривать – примерно с 2 лет. В детском саду отмечалось нарушение социализации – не играла с другими детьми. В 7 лет пошла в школу, обучалась со сверстниками, обучение давалось очень тяжело: позже остальных научилась читать и писать, не выполняла простые арифметические действия. Уроки физической культуры посещала регулярно, жалоб на слабость, быструю утомляемость не предъявляла. С 18 лет начала отмечать появление прогрессирующей слабости в ногах, изменение походки. При МРТ головного мозга (март 2018 г.) выявлены множественные склонные к слиянию очаги гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR в белом веществе лобных, теменных и височных долей, субкортикально и перивентрикулярно, а также гиперостоз лобной и теменных костей (рис. 1).

При осмотре обращало на себя внимание дизрафическое телосложение пациентки: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы, воронкообразная грудь, брахидактилия, непропорциональность телосложения. Также отмечались гипертрихоз, гирсутизм.

В неврологическом статусе отмечалось снижение критики к своему состоянию, когнитивные нарушения (20 баллов по шкале MoCA; акалькулия, апраксия, мнестические нарушения). Выраженная слабость мимической мускулатуры. Умеренная дизартрия. Сила мышц-сгибателей шеи умеренно снижена. Легкий парез в дистальных отделах рук и ног до 4 баллов. Паратонии в конечностях. Легкая гипо-

трофия тенара, гипотенара с 2 сторон. Сухожильные и периостальные рефлексы значительно снижены, без четкой асимметрии сторон. Кистевой миотонический феномен (противопоставление I пальца кисти после короткого удара неврологическим молоточком по *m. thenari*). В пробе Ромберга устойчива; в усложненной – неустойчива. Легкая болевая гипестезия в дистальных отделах левой ноги. Четких нарушений глубокой чувствительности не выявлено. Ходьба самостоятельная, с элементами ступажа.

При дообследовании пациентки при ЭМГ получены признаки первично-мышечного поражения с умеренной текущей активностью мышечных волокон в виде миотонических разрядов разной длительности. По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 76; вертикальное положение электрической оси сердца. Снижен вольтаж; диффузные изменения миокарда. В биохимическом анализе крови отмечалось слабое повышение уровня общей креатинфосфокиназы до 255 Ед/л.

Учитывая клиническую картину (ранний дебют заболевания, прогрессирующая мышечная слабость, миотонический синдром, отставание в психическом развитии и нарушения в когнитивной сфере, эндокринные расстройства и начальные признаки поражения сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, характерная картина МРТ головного мозга), была клинически диагностирована ДМ1, предположительно ювенильная форма.

Пациентка Е., 64 лет, поступила в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ НЦН по уходу за дочерью. Ввиду снижения критики к своему состоянию жалоб не предъявляла. При активном расспросе отметила наличие общей слабости, быструю утомляемость, снижение мышечной силы в руках и ногах (более выраженное справа), шаткость при ходьбе, снижение памяти на текущие события.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что раннее развитие проходило согласно возрастным нормам. В возрасте 55 лет пациентка стала отмечать быструю утомляемость при выполнении привычной физической нагрузки. С 60 лет появились умеренное снижение мышечной силы в руках и ногах, общая слабость, снижение памяти на текущие события. При МРТ головного мозга (декабрь 2015 г.) получены данные за очаговые изменения в белом веществе обоих полушарий головного мозга. Наблюдалась с диагнозом «Сосудистая лейкоэнцефалопатия». Также в конце 2015 г. появились онемение в 1, 2 пальцах правой руки, боль в области шеи и в руках, прогрессивно нарастающая слабость в правой руке и ноге, возникли трудности при вставании из положений с корточек и со стула, при подъеме по лестнице, изменилась походка. Выполнено МРТ-исследование шейного отдела позвоночника (февраль 2016 г.), где выявлены признаки кистозных полостей в спинном мозге на уровне C2–C4 и Th1 позвонков – наиболее вероятно, полости сирингомиелии. Выполнено оперативное лечение – ламинэктомия C4–C5, дренирование сирингомиелической кисты C3–C4. В послеоперационном периоде отмечала регресс болевого синдрома, однако сохранялась слабость в конечностях, больше справа. При повторном МРТ-исследовании (сентябрь 2016 г.): позвоночный канал без выраженных сужений, МР-картина сирингомиелии на уровне C3–C4 и Th1 позвонков (рис. 2).

Также из анамнеза известно, что в возрасте 49 лет перенесла оперативное вмешательство по поводу двусторонней ка-

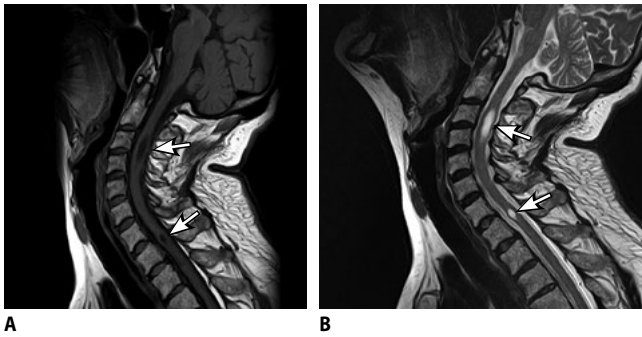


Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника пациентки Е. (А – режим T1; В – режим T2). На снимках видны кистозные полости в спинном мозге на уровне C2-C4 и Th1 позвонков

Fig. 2. MRI of the cervical spine of patient E. (A – T1-weighted image; B – T2-weighted image). The pictures show cystic cavities in the spinal cord at the level of C2-C4 and Th1 vertebrae

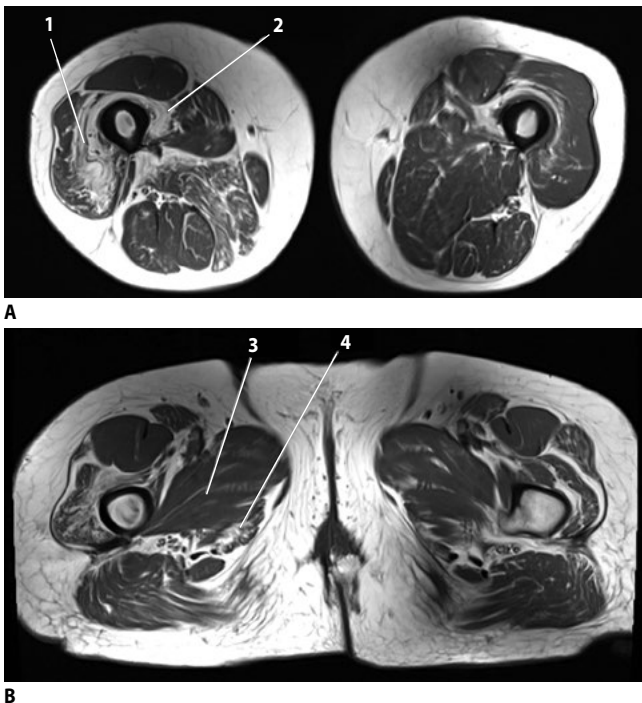


Рис. 3. МРТ мышц бедра пациентки Е., T1-режим. Мышечная масса всех групп мышц обоих бедер снижена. В правом бедре определяется жировое замещение промежуточной (2) и медиальной (1) широкой мышц, большой приводящей (3) и полуперепончатой (4) мышц. В левом бедре отмечается жировая перестройка промежуточной широкой мышцы бедра

Fig. 3. MRI of thigh muscles of patient E., T1-WI. The muscle mass of all muscle groups of both thighs is reduced. In the right thigh, the fat replacement of vastus intermedius (2), vastus medialis (1), adductor magnus (3) and semimembranosus (4) muscles is seen. In the left thigh there is a fat restructuring of vastus intermedius muscle

таракты. В 2005 г. обнаружен многоузловой эутиреоидный зоб 2–3 степени; в этом же году выполнена радикальная гистерэктомия в связи с двусторонними кистозными яичников больших размеров в постменопаузе. Более 10 лет назад пациентке поставлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. В 2016 г. при проведении планового ЭКГ-исследования выявлена мерцательная аритмия.

В неврологическом статусе: пациентка апатична; наблюдается снижение критики к своему состоянию, дневная сонливость, умеренные когнитивные нарушения (25 баллов по шкале MoCA). Умеренная слабость мимической мускулатуры. Дизартрия легкой степени выраженности. Сила мышц шеи умеренно снижена. Умеренный тетрапарез D≥S (в руках – диффузный, в ногах – более выражен в проксимальных отделах). Диффузная мышечная гипотония. Гипотрофия четырехглавой мышцы бедра D≥S; мышцы плечевого пояса, тенара и гипотенара D=S. Выраженная слабость мышц спины, тазового пояса. Вставание с корточек – «лестничного» типа (симптом Говерса). Сухожильные и периостальные рефлексы значительно снижены, без четкой асимметрии сторон. Кистевой миотонический феномен. В пробе Ромберга пошатывается. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Походка самостоятельная, паретичная.

При дообследовании по данным ЭМГ выявлены признаки первично-мышечного поражения с наибольшей активностью мышечных волокон в передней большеберцовой мышце. В этой же мышце регистрируются миотонические разряды. Выполнена МРТ мышц нижних конечностей, при которой выявлено снижение массы всех групп мышц обоих бедер и, в меньшей степени, голени, а также жировое замещение промежуточной и медиальной широкой мышц, большой приводящей и полуперепончатой мышц, камбаловидной и медиальной головки икроножной мышцы (рис. 3). В биохимическом анализе крови определялась гиперхолестеринемия 7,5 ммоль/л; гипертриглицеридемия 7,22 ммоль/л, гипергликемия 7,3 ммоль/л. По данным ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 56, АВ-блокада 1 степени, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение QT 0,49 мс.

С учетом клинической картины и семейного анамнеза (предполагаемая ДМ1 у дочери) клинически был также установлен диагноз ДМ1, классическая форма.

Впоследствии у обеих пациенток в результате ДНК-анализа в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий СТГ-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*, ответственного за развитие ДМ1. Размер экспансии тринуклеотидных повторов не определялся. Пациентке Е. также был выполнен поиск наиболее частых мутаций в гене *ZNF9* – данных за наличие мутации не получено.

Обсуждение

Приведенные клинические случаи хорошо иллюстрируют широкую вариабельность клинических симптомов и синдромов у пациентов с ДМ, а также демонстрирует феномен антиципации при ДМ1: более ранний дебют и более тяжелое течение заболевания у дочери. Кроме того, случай пациентки Е. представляет особый интерес ввиду нетипичности клинической картины. У пациентки отмечалось преобладание мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, более характерное для ДМ1. Также у нее наблюдалось редкое сочетание ДМ1 и сирингомиелии. В литературе описано лишь несколько таких случаев. В 1977 г. R.B. Levisky и соавт. опубликовали сообщение о семье, где 2 сибса страдали ДМ, а третий – сирингомиелией [51]. В 1998 г. M. Mascaldi и соавт. также сообщили о пациенте с ДМ1 и сирингомиелией, ассоциированной с гемангиобластомой спинного мозга [52]. В 2016 г. группой китайских ученых было описано сочетание вышеуказанных патологий у 28-летнего мужчины [53]. В настоящее

время остается неясным, является ли сочетание ДМ с синрингомиелией простым совпадением или эти заболевания патогенетически взаимосвязаны.

Заключение

Согласно результатам исследований последних лет рекомендуется рассматривать ДМ как чрезвычайно гетерогенное мультисистемное заболевание с вовлечением в патологический процесс не только мышц, но и нервной

системы, а также большинства внутренних органов. Это обстоятельство влечет за собой необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике, наблюдению и симптоматической терапии таких пациентов. Можно надеяться, что дальнейшее углубление знаний о молекулярных механизмах болезни позволит в будущем разработать подходы к эффективной патогенетической терапии.

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

Список литературы

1. Harper P.S., Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. (eds.) *Myotonic dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 541–559.
2. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019. PMID: 24882752.
3. Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799–808. PMID: 1568252
4. Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1. PMID: 22995693.
5. Savić Pavičević D., Miladinović J., Brkušanić M. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International* 2013; 2013: 391821. DOI: 10.1155/2013/391821. PMID: 23586035.
6. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurol Sci* 2017; 38: 535–546. DOI: 10.1007/s10072-016-2805-5. PMID: 28078562.
7. Руденская Г.Е., Поляков А.В. Дистрофическая миотония 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 2: 55–60.
8. Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H. et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10: 35–44. PMID: 12150905.
9. Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18. DOI: 10.1002/mus.20301. PMID: 15770660.
10. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 66–80. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.66. PMID: 26566479.
11. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1387–1393. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5. PMID: 23622362.
12. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
13. Ho G., Carey K.A., Cardamone M., Farrar M.A. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2019; 104: 48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837. PMID: 29871899.
14. Montagnese F., Mondello S., Wénninger S. et al. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2017; 264: 2472–2480. DOI: 10.1007/s00415-017-8653-2. PMID: 29086017.
15. Wénninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018; 9: 303. DOI: 10.3389/fneur.2018.00303. PMID: 29770119
16. Jiménez-Moreno A.C., Raaphorst J., Babičić H. et al. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy: results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 229–235. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.12.010. PMID: 29361394.
17. Boentert M., Wénninger S., Sansone V.A. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 529–537. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000470. PMID: 28562381.
18. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. *J Neurol* 2006; 253: 753–761. DOI: 10.1007/s00415-006-0111-5. PMID: 16511650.
19. Colding-Jørgensen E. Electromyography and diagnosis of muscular diseases. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3070. PMID: 16109264.
20. Suokas K.I., Haanpää M., Kautiainen H. et al. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: A postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2011; 45: 70–74. DOI: 10.1002/mus.22249. PMID: 22190310.
21. Pelargonio G., Dello Russo A., Sanna T. et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670. PMID: 12433913.

References

1. Harper P.S., Karpati G., Hilton-Jones D., Griggs R.C. (eds.) *Myotonic dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 541–559.
2. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019. PMID: 24882752.
3. Brook J.D., McCurrach M.E., Harley H.G. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799–808. PMID: 1568252
4. Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1. PMID: 22995693.
5. Savić Pavičević D., Miladinović J., Brkušanić M. et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International* 2013; 2013: 391821. DOI: 10.1155/2013/391821. PMID: 23586035.
6. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects. *Neurol Sci* 2017; 38: 535–546. DOI: 10.1007/s10072-016-2805-5. PMID: 28078562.
7. Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. [Myotonic dystrophy type 2]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 2: 55–60. (In Russ.)
8. Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H. et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10: 35–44. PMID: 12150905.
9. Machuca-Tzili L., Brook D., Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18. DOI: 10.1002/mus.20301. PMID: 15770660.
10. Ho G., Cardamone M., Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 66–80. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.66. PMID: 26566479.
11. Echenne B., Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1387–1393. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5. PMID: 23622362.
12. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
13. Ho G., Carey K.A., Cardamone M., Farrar M.A. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2019; 104: 48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837. PMID: 29871899.
14. Montagnese F., Mondello S., Wénninger S. et al. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2017; 264: 2472–2480. DOI: 10.1007/s00415-017-8653-2. PMID: 29086017.
15. Wénninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018; 9: 303. DOI: 10.3389/fneur.2018.00303. PMID: 29770119
16. Jiménez-Moreno A.C., Raaphorst J., Babičić H. et al. Falls and resulting fractures in myotonic dystrophy: results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 229–235. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.12.010. PMID: 29361394.
17. Boentert M., Wénninger S., Sansone V.A. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 529–537. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000470. PMID: 28562381.
18. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. *J Neurol* 2006; 253: 753–761. DOI: 10.1007/s00415-006-0111-5. PMID: 16511650.
19. Colding-Jørgensen E. Electromyography and diagnosis of muscular diseases. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3070. PMID: 16109264.
20. Suokas K.I., Haanpää M., Kautiainen H. et al. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: A postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2011; 45: 70–74. DOI: 10.1002/mus.22249. PMID: 22190310.
21. Pelargonio G., Dello Russo A., Sanna T. et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670. PMID: 12433913.

22. Groh W.J., Groh M.R., Groh W.J. et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688–2697. DOI: 10.1056/NEJMoa062800. PMID: 18565861.
23. Duboc D., Wahbi K. What is the best way to detect infra-Hisian conduction abnormalities and prevent sudden cardiac death in myotonic dystrophy? *Heart* 2012; 98: 433–434. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301407. PMID: 22350028.
24. Meola G., Moxley R.T. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; 251: 1173–1182. DOI: 10.1007/s00415-004-0590-1. PMID: 15503094.
25. Schneider-Gold C., Beer M., Kostler H. et al. Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31P-MRS and MRI study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 636–644. DOI: 10.1002/mus.20156. PMID: 15452841.
26. Smith C. A., Gutmann L. Myotonic dystrophy type 1 management and therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 52. DOI: 10.1007/s11940-016-0434-1. PMID: 27826760.
27. Orngreen M.C., Arlien-Soborg P., Duno M. et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012; 259: 912–920. DOI: 10.1007/s00415-011-6277-5. PMID: 22349862.
28. Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 358–367. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158261. PMID: 20176601.
29. Savkur R.S., Philips A.V., Cooper T.A. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29: 40–47. DOI: 10.1038/ng704. PMID: 11528389.
30. Passeri E., Bugiardini E., Sansone V.A. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013; 331: 132–135. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.008. PMID: 23809192.
31. Angeard N., Jacquette A., Gargiulo M. et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 468–476. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.009. PMID: 21592796.
32. Ekström A.B., Hakenäs-Plate L., Tulinus M., Wentz E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 982–990. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x. PMID: 19459914.
33. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
34. Douniol M., Jacquette A., Guilé J.M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 705–715. DOI: 10.1007/s00787-009-0037-4. PMID: 19543792.
35. Schneider-Gold C., Bellenberg B., Pohn C. et al. Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness. *PLoS One* 2015; 10: e0130352. DOI: 10.1371/journal.pone.0130352. PMID: 26114298.
36. Peric S., Stojanovic V.R., Nikolic A. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013; 35: 331–335. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000144. PMID: 23336676.
37. Leonardis L. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Scand* 2016; 135: 568–575. DOI: 10.1111/ane.12635. PMID: 27401721.
38. Ronnblom A., Andersson S., Hellstrom P.M., Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 570–574. PMID: 12190956.
39. Turner C., Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 599–606. DOI: 10.1097/WCO.000000000000128. PMID: 25121518.
40. Zampetti A., Silvestri G., Manco S. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 85–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PMID: 25440959.
41. Campanati A., Giannoni M., Buratti L. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 409–413. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.02.013. PMID: 25813338.
42. Win A.K., Perattur P.G., Pulido J.S. et al. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 130–135. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PMID: 22237010.
43. Gadalla S.M., Lund M., Pfeiffer R.M. et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; 306: 2480–2486. DOI: 10.1001/jama.2011.1796. PMID: 22166607.
44. Van Vliet J., Tieleman A.A., van Engelen B.G.M. et al. Hearing impairment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2018; 90: e615–e622. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004963. PMID: 29343467.
45. Федотов В.П., Курбагов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. *Нервно-мышечные болезни* 2012; (3): 55–66.
46. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485. DOI: 10.1002/mus.20722. PMID: 17230537.
47. Okkersen K., Monckton D.G., Le N. et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology* 2017; 89: 960–969. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004300. PMID: 28768849.
22. Groh W.J., Groh M.R., Groh W.J. et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008; 358: 2688–2697. DOI: 10.1056/NEJMoa062800. PMID: 18565861.
23. Duboc D., Wahbi K. What is the best way to detect infra-Hisian conduction abnormalities and prevent sudden cardiac death in myotonic dystrophy? *Heart* 2012; 98: 433–434. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301407. PMID: 22350028.
24. Meola G., Moxley R.T. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; 251: 1173–1182. DOI: 10.1007/s00415-004-0590-1. PMID: 15503094.
25. Schneider-Gold C., Beer M., Kostler H. et al. Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31P-MRS and MRI study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 636–644. DOI: 10.1002/mus.20156. PMID: 15452841.
26. Smith C. A., Gutmann L. Myotonic dystrophy type 1 management and therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 52. DOI: 10.1007/s11940-016-0434-1. PMID: 27826760.
27. Orngreen M.C., Arlien-Soborg P., Duno M. et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012; 259: 912–920. DOI: 10.1007/s00415-011-6277-5. PMID: 22349862.
28. Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 358–367. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158261. PMID: 20176601.
29. Savkur R.S., Philips A.V., Cooper T.A. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29: 40–47. DOI: 10.1038/ng704. PMID: 11528389.
30. Passeri E., Bugiardini E., Sansone V.A. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013; 331: 132–135. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.008. PMID: 23809192.
31. Angeard N., Jacquette A., Gargiulo M. et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 468–476. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.009. PMID: 21592796.
32. Ekström A.B., Hakenäs-Plate L., Tulinus M., Wentz E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 982–990. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x. PMID: 19459914.
33. Douniol M., Jacquette A., Cohen D. et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 905–911. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x. PMID: 22861906.
34. Douniol M., Jacquette A., Guilé J.M. et al. Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 705–715. DOI: 10.1007/s00787-009-0037-4. PMID: 19543792.
35. Schneider-Gold C., Bellenberg B., Pohn C. et al. Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness. *PLoS One* 2015; 10: e0130352. DOI: 10.1371/journal.pone.0130352. PMID: 26114298.
36. Peric S., Stojanovic V.R., Nikolic A. et al. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013; 35: 331–335. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000144. PMID: 23336676.
37. Leonardis L. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Scand* 2016; 135: 568–575. DOI: 10.1111/ane.12635. PMID: 27401721.
38. Ronnblom A., Andersson S., Hellstrom P.M., Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 570–574. PMID: 12190956.
39. Turner C., Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 599–606. DOI: 10.1097/WCO.000000000000128. PMID: 25121518.
40. Zampetti A., Silvestri G., Manco S. et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 85–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PMID: 25440959.
41. Campanati A., Giannoni M., Buratti L. et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 409–413. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.02.013. PMID: 25813338.
42. Win A.K., Perattur P.G., Pulido J.S. et al. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 130–135. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PMID: 22237010.
43. Gadalla S.M., Lund M., Pfeiffer R.M. et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011; 306: 2480–2486. DOI: 10.1001/jama.2011.1796. PMID: 22166607.
44. Van Vliet J., Tieleman A.A., van Engelen B.G.M. et al. Hearing impairment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2018; 90: e615–e622. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004963. PMID: 29343467.
45. Федотов В.П., Курбагов С.А., Иванова Е.А., et al. [Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes]. *Нервно-мышечные болезни* 2012; (3): 55–66. (In Russ.)
46. Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C. et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485. DOI: 10.1002/mus.20722. PMID: 17230537.
47. Okkersen K., Monckton D.G., Le N. et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology* 2017; 89: 960–969. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004300. PMID: 28768849.

48. Kornblum C., Reul J., Kress W. et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251: 710–714. DOI: 10.1007/s00415-004-0408-1. PMID: 15311347.
49. Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 2447–2460. DOI: 10.1007/s00330-010-1799-2. PMID: 20422195.
50. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857. PMID: 12796551.
51. Levisky R.B., Vianna-Morgante A.M., Frota-Pessoa O. et al. Myotonic dystrophy, syringomyelia, and 2/13 translocation in the same family. *J Med Genet* 1977; 14: 51–53. PMID: 839501.
52. Mascalchi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N. Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg Neurol* 1998; 50: 446–448. PMID: 9842869.
53. Yu X.L., Jia R.Z., Shan P.Y. et al. Myotonic dystrophy type 1 with syringomyelia in a young patient. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 487–489. DOI: 10.4103/0366-6999.176070. PMID: 26879026.

Поступила 26.11.2018

Принята в печать 13.12.2018

48. Kornblum C., Reul J., Kress W. et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251: 710–714. DOI: 10.1007/s00415-004-0408-1. PMID: 15311347.
49. Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 2447–2460. DOI: 10.1007/s00330-010-1799-2. PMID: 20422195.
50. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857. PMID: 12796551.
51. Levisky R.B., Vianna-Morgante A.M., Frota-Pessoa O. et al. Myotonic dystrophy, syringomyelia, and 2/13 translocation in the same family. *J Med Genet* 1977; 14: 51–53. PMID: 839501.
52. Mascalchi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N. Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg Neurol* 1998; 50: 446–448. PMID: 9842869.
53. Yu X.L., Jia R.Z., Shan P.Y. et al. Myotonic dystrophy type 1 with syringomyelia in a young patient. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 487–489. DOI: 10.4103/0366-6999.176070. PMID: 26879026.

Received 26.11.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Иванова Екатерина Олеговна – к.м.н., н.с. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Москаленко Анна Николаевна – клинический ординатор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Федотова Екатерина Юрьевна – к.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Курбатов Сергей Александрович – к.м.н., врач-генетик, невролог АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», Воронеж, Россия;

Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Ekaterina O. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 5th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Anna N. Moskalenko, resident in neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ekaterina Yu. Fedotova, PhD (Med.), Head of the 5th Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Sergey A. Kurbatov, PhD (Med.), geneticist, neurologist, Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center, Voronezh, Russia;

Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Шейная артропластика: 5-летнее наблюдение

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель исследования. Анализ ранних и долгосрочных результатов протезирования шейных межпозвонковых дисков, оценка объема движения и регресса корешковой симптоматики в течение 5 лет.

Материал и методы. Прооперированы 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин, средний возраст 35,8 года) с одноуровневым дегенеративным поражением межпозвонкового диска. Объем движения оценивали на основании данных функциональной рентгенографии. Регресс болевой корешковой симптоматики оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Получены хорошие и отличные результаты. В отдаленном периоде (60 мес) локальный шейный болевой синдром составил 0–3 балла по ВАШ, исходно 6–8 баллов. Корешковая боль составила 0–2 балла по ВАШ, исходно 5–8 баллов.

Заключение. Артропластика является высокоэффективным методом лечения дегенеративных поражений шейных межпозвонковых дисков. Методика однозначно может конкурировать с ригидными системами стабилизации и доказывает свою эффективность в борьбе с болезнью смежного сегмента.

Ключевые слова: артропластика, грыжа диска, протез диска.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: petrosyan.dv@gmail.ru. Петросян Д.В.

Для цитирования: Гуша А.О., Древаль М.Д., Петросян Д.В., Арестов С.О., Кашеев А.А., Вершинин А.В., Полторако Е.Н. Шейная артропластика: 5-летнее наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 26–30.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.3

Cervical arthroplasty: 5-year follow-up

Artyom O. Guscha, Maxim D. Dreval, David V. Petrosyan, Sergey O. Arestov, Alexey A. Kascheyev,
Andrey V. Vershinin, Yekaterina N. Poltorako

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Research objective. Analysis of the early and long-term outcomes of prosthetic cervical intervertebral disc implantation, assessment of the movement range and radicular symptoms regression within 5 years.

Materials and methods. Thirty patients (19 women and 11 men, average age 35.8 years) with degenerated cervical disks underwent a single-level surgery. The movement range at the operated level was evaluated using functional X-ray data. Radicular pain symptoms regression was assessed using visual analogue scale (VAS).

Results. Good and excellent results were achieved. In the long-term period (60 months), local cervical pain syndrome ranged from 0 to 3 VAS points, initially estimated at 6–8 points. Radicular pain was estimated at 0–2 VAS points, initially 5–8 points.

Conclusion. Arthroplasty is a highly effective method in treatment of degenerative cervical intervertebral discs. This technique is definitely comparable with rigid stabilization systems and proves its efficacy in treatment of the adjacent segment disease.

Keywords: arthroplasty, herniated disc, intervertebral disk prosthesis.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: petrosyan.dv@gmail.ru. Petrosyan D.V.

For citation: Guscha A.O., Dreval M.D., Petrosyan D.V., Arestov S.O., Kascheyev A.A., Vershinin A.V., Poltorako Ye.N. Cervical arthroplasty: 5-year follow-up. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 26–30. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.3

Введение

В начале 1950-х гг. G.W. Smith и R.A. Robinson первыми описали методику передней шейной дискэктомии с одномоментным спондилодезом, а в 1950–1960-х гг. вышло несколько публикаций вышеупомянутых авторов и их коллег [1–3]. Авторы использовали переднюю дискэктомию для устранения сдавления спинного мозга оссифицированной задней продольной связкой и грыжей межпозвонкового диска (МПД). Данное описание было взято за стандарт выполнения передней шейной декомпрессии, который

постоянно модернизировался. К 1962 г. опыт G.W. Smith и R.A. Robinson составлял порядка 60 больных. В 1960 г. R.W. Bailey и коллеги ввели понятие переднего спондилодеза при травме шейного отдела позвоночника, представив результаты лечения 20 пациентов [1]. В 1977 г. Н.Н. Bohlman сообщил о 17 больных, которым был выполнен одноуровневый спондилодез без удаления задней продольной связки и остеофитов; хорошие и отличные результаты были получены у 16 больных [4]. В 1984 г. Т. Kadoya и коллеги выполнили у 43 пациентов с шейной спондилогенной миелопатией переднюю декомпрессию с использованием ми-

кроскопа, безопасно удалив все факторы компрессии (осифицированную заднюю связку, краевые остеофиты) [5]. Постепенно расширение хирургической активности привело к выполнению многоуровневых передних дискэктомий. Z. Zhang в 1983 г. выполнил несколько многоуровневых передних дискэктомий со спондилодезом собственной костью, придя к выводу, что чем больше декомпрессия, тем лучше эффект [6]. Чуть позже было доказано, что при выполнении операции на одном уровне спондилодез возникает в 96% случаев, при операции на двух уровнях формирование костной мозоли составляло порядка 75%, на трех уровнях — уже не более 56% [7, 8].

Данные отечественной и зарубежной литературы доказывают эффективность передней декомпрессии в комбинации с ригидной фиксацией, которые позволяют добиться хороших и отличных результатов в раннем и отдаленном периодах. Однако при постановке ригидных систем стабилизации возникает риск ускоренного формирования болезни смежного уровня за счет отсутствия движения в оперированном сегменте. Поиск оптимального решения привел к разработке протезов МПД, которые способствуют сохранению объема движения в оперированном сегменте и тем самым уменьшают нагрузку в смежных МПД.

Целью исследования был анализ ранних и долгосрочных результатов использования данных протезов, оценка объема движений и степени регресса корешковой симптоматики в течение 5 лет в выборке из 30 пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин; 27–46 лет; $35,8 \pm 5,6$ года). Всем больным в 2013–2018 гг. одной группой хирургов проведено шейное протезирование МПД. У 13 пациентов имелась компрессия на уровне С4–С5, у 10 пациентов — поражение диска С5–С6, у 5 пациентов — компрессия на уровне С6–С7 и 2 пациента имели стеноз позвоночного канала на уровне С3–С4. При выполнении оперативного вмешательства использовались 3 вида имплантируемых систем протезирования.

Показания для хирургического лечения и критерии включения в исследование:

- одноуровневая компрессия;
- локальный шейный болевой синдром и радикулопатия, соответствующая уровню поражения;
- сохранение лордоза или незначительное его выпрямление;
- возраст до 50 лет.

Критерии исключения:

- многоуровневая компрессия;
- отсутствие локального шейного болевого синдрома и радикулопатии, соответствующей уровню поражения;
- выраженное нарушение лордоза;
- возраст пациента >50 лет.

У пациентов с верифицированной радикулопатией при установке протеза задняя продольная связка сохранялась, по данным МРТ и КТ, было подтверждено наличие свежей подвязочной центральной или фораминальной межпозвонковой грыжи. При отсутствии дефекта задней продольной связки, но при наличии грыжи с соответствующей корешковой моносимптоматикой принималось решение о выполнении протезирования МПД.

Диагноз ставился на основе результатов, полученных при комплексном обследовании, включающем динамический клинико-неврологический осмотр, рентгенографию, МРТ и КТ. Послеоперационные результаты фиксировались перечисленными методами диагностики (клинико-неврологический осмотр, рентгенография, МРТ). Для оценки осевой послеоперационной боли использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Послеоперационную оценку проводили через 6, 24 и 60 мес.

Оперативное вмешательство осуществляли через классический передний доступ к шейному отделу позвоночника. Пациент находится в положении на спине, под плечи подкладывают небольшой валик, плечи отводят вниз и фиксируют. Наружными анатомическими ориентирами для определения места разреза в зависимости от уровня поврежденного позвонка являются подъязычная кость, щитовидный хрящ, перстневидный хрящ, надключичная ямка. Проводится контроль уровня вмешательства, производят рентгенографию шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Производится поперечный разрез кожи по естественной складке шеи, разводится подкожная клетчатка, разрезается платизма. Обнажается внутренний край *m. sternodeidomastoideus*. Фасцию, окружающую кивательную мышцу, рассекают по переднему краю. Визуализируются тела искомым позвонков и нужный МПД. Дискэктомия и декомпрессия неврологических структур проводится так же, как и при передней шейной стабилизации, с использованием дистракторов Caspar. Подходящий размер импланта определяется путем введения разноразмерных пробных шаблонов. Корректная ширина определяется визуально. Используется интраоперационная рентгенологическая визуализация для определения глубины и высоты протеза. После окончательного определения подходящего размера в межтеловое пространство вбивается резец для создания шлицов, конгруэнтных киям импланта, в концевых пластинах позвонков. Затем с помощью специального держателя вводится протез (рис. 1), операционная рана зашивается [9, 10].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft»). Для анализа количественных признаков применяли непараметрические методы: сопоставление двух и более независимых групп по количественному признаку (с использованием *U*-критерия Манна–Уитни), описательную статистику. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Статистически значимыми результатами считали данные при $p < 0,05$.

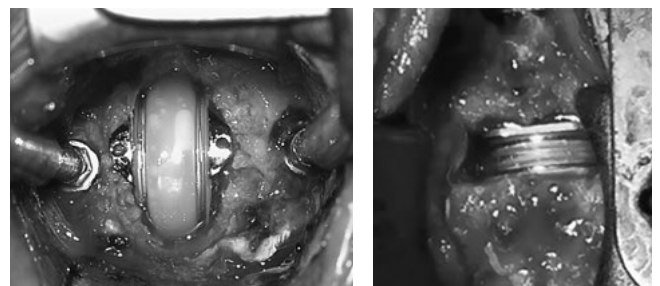


Рис. 1. Интраоперационный вид протеза МПД после одноуровневой декомпрессии

Fig. 1. Intraoperative view of intervertebral disc prosthesis after single-level decompression

До исследования нами получено одобрение его проведения Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты и обсуждение

До операции больные имели характерную симптоматику с различной степенью выраженности локальной боли в шейном отделе позвоночника и радикулопатией. Боль в шейном отделе позвоночника в нашем исследовании испытывали все пациенты, среднее значение составило $7,1 \pm 0,7$ балла по ВАШ.

Основными показаниями для протезирования МПД явились шейный болевой синдром за счет снижения высоты МПД, формирующийся мышечно-тонический синдром, а также радикулопатия при латеральной локализации грыжевого выпячивания. Среднее время операции составило 95 мин, кровопотеря – $31,2 \pm 8,8$ мл. Срок госпитализации – $3,2 \pm 0,5$ сут.

Основными критериями послеоперационной оценки служили динамика клинических симптомов (табл. 1) и диапазон движения в оперированном сегменте (табл. 2). Спустя 6 мес после операции уровень болевого синдрома по ВАШ снизился до $3,3 \pm 0,4$ балла ($p < 0,01$), через 24 мес – до $2,7 \pm 0,8$ балла ($p < 0,01$), спустя 60 мес – до $1,7 \pm 0,7$ балла ($p < 0,01$). Динамику корешкового болевого синдрома оценивали сразу после операции и через 6, 24, 60 мес. В 1-е сут после протезирования боль, равную 1, 2 или 3 балла по ВАШ, испытывали 11 из 24 пациентов. Полный регресс корешковой боли сразу после операции отметили 13 пациентов. Спустя 6 мес корешковая боль в среднем составила $1,6 \pm 0,6$ балла по ВАШ ($p < 0,01$), к окончанию наблюдения (60 мес) – $1,2 \pm 0,4$ балла ($p < 0,01$).

На основании полученных функциональных рентгенограмм (рис. 2, 3) мы сделали вывод, что объем движения в протезированном диске сохраняется и в среднем составля-

ет $7,9 \pm 0,7^\circ$ спустя 60 мес, при этом нет значимого снижения в объеме движений по сравнению с дооперационным статусом ($p = 0,5761$).

Несмотря на модернизацию и постоянное усовершенствование методов хирургического лечения заболеваний позвоночника, поиск оптимального хирургического метода в лечении одно- и многоуровневых шейных стенозов остается актуальным. Все методы, представленные в литературе, имеют свои преимущества и недостатки. Артропластика, рассматриваемая в этой работе, является относительно молодым методом лечения шейных стенозов. При относительно доказанной эквивалентности эффективности передней шейной стабилизации и шейного протезирования МПД при одноуровневом шейном стенозе и радикулопа-



Рис. 2. Больная Д., 36 лет. Функциональная рентгенография спустя 24 мес после выполнения артропластики. Объем движения в оперированном и вышележащих сегментах сохранен и приближен к анатомической норме

Fig. 2. Patient D., 36 years old. Functional radiography 24 months after arthroplasty. The amount of movement in the operated and overlying segments is preserved and close to the anatomical rate

Таблица 1. Неврологическая симптоматика до и после артропластики у пациентов, оперированных по поводу одноуровневого шейного стеноза (баллы ВАШ)

Table 1. Neurological symptoms before and after arthroplasty in patients operated on for a single-level cervical stenosis (VAS scores)

Неврологическая симптоматика / Neurological symptoms	n	До операции / Before operation	Срок после операции, мес / Months after operation		
			6	24	60
Боль в шее / Cervical pain	30	$7,1 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,4^*$	$2,7 \pm 0,8^*$	$1,7 \pm 0,7^*$
Радикулопатия / Radiculopathy	24	$6,8 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,6^*$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4^*$

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с данными до операции
Note: * $p < 0,01$ compared to pre-operation data

Таблица 2. Остаточный объем движений в протезированном сегменте до и после операции

Table 2. The residual amount of movement in the prosthetic segment before and after surgery

Сегмент / Segment	n	До операции / Before operation	Срок после операции, мес / Months after operation		
			6	24	60
C3–C7	30	$8,7 \pm 0,9^\circ$	$8,2 \pm 0,7^\circ$	$7,8 \pm 0,6^\circ$	$7,9 \pm 0,7^\circ$
C3–C4	2	$8,9 \pm 0,5^\circ$	$8,3 \pm 0,4^\circ$	$8,0 \pm 0,3^\circ$	$8,2 \pm 0,8^\circ$
C4–C5	13	$8,6 \pm 0,6^\circ$	$8,0 \pm 0,5^\circ$	$7,8 \pm 0,5^\circ$	$7,9 \pm 0,7^\circ$
C5–C6	10	$8,7 \pm 0,8^\circ$	$8,2 \pm 0,7^\circ$	$7,8 \pm 0,4^\circ$	$7,8 \pm 0,9^\circ$
C6–C7	5	$8,7 \pm 0,7^\circ$	$8,0 \pm 0,5^\circ$	$7,7 \pm 0,3^\circ$	$7,6 \pm 0,7^\circ$

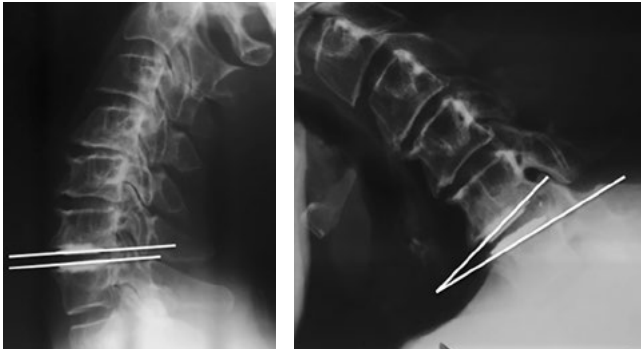


Рис. 3. Больная А., 47 лет. Функциональная рентгенография спустя 60 мес после выполнения артропластики. Объем движения в оперированном и вышележащих сегментах сохранен и приближен к анатомической норме

Fig. 3. Patient A., 47 years old. Functional radiography 60 months after arthroplasty. The amount of movement in the operated and overlying segments is preserved and close to the anatomical rate

тии тождественность эффективности стабилизации и артропластики при одно- и многоуровневом шейном стенозе, сопровождающемся миелопатией, плохо подтверждена научными данными и остается предметом дискуссий. Этот вопрос может стать направлением для дальнейших исследований данной методики [11–15].

Осложнения

Осложнений, связанных с несостоятельностью протеза МПД, в исследуемой группе не было. В единственном слу-

чае у мужчины сразу после операции возникла дисфония, которая на фоне последующего противоотечного лечения незначительно регрессировала.

Один больной был реоперирован в 1-е сут по поводу формирования межпозвоночной гематомы. Хороший клинический исход, выписан на 5-е сут.

У одного пациента отмечено поверхностное воспаление кожного лоскута, были проведены перевязки и необходимая обработка послеоперационной раны, достигнуто заживление и устранение воспаления. В целом методика передней декомпрессии на базе нашего стационара отработана, чем и объясняется низкий процент осложнений.

Заключение

Результаты исследования указывают на то, что артропластика является безопасным методом лечения и не менее эффективна, чем передняя ригидная фиксация. Сохранение объема движения во всех анатомических направлениях в оперированном сегменте способствует профилактике болезни смежного сегмента. Меры предосторожности в раннем послеоперационном периоде более щадящие ввиду того, что создание спондилодеза не предусмотрено и протез диска выполняет двигательную функцию с момента имплантации. Кроме того, нет необходимости в ограничении движения в шейном отделе позвоночника. Протезирование МПД производится существенно реже, чем ригидная фиксация, поэтому целесообразно в перспективе объединить полученные данные и провести масштабное, более глубокое исследование с широким спектром параметров.

Список литературы/References

1. Bailey R.W., Badgley C.E. Stabilization of the cervical spine by anterior fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1960; 42-A: 565–594. PMID: 13848906.
2. Cloward R.B. Surgical treatment of traumatic cervical spine syndromes. *Wiederherstellungschir Traumatol* 1963; 7: 148–185. PMID: 14021790.
3. Smith G.W., Robinson R.A. The treatment of certain cervical-spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1958; 40-A: 607–624. PMID: 13539086.
4. Bohlman H.H. Cervical spondylosis with moderate to severe myelopathy: a report of seventeen cases treated by Robinson anterior cervical discectomy and fusion. *Spine* 1977; 2: 151–162.
5. Kadoya S., Nakamura T., Kwak R. A microsurgical anterior osteophyctomy for cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984; 9: 437–441. PMID: 6495007.
6. Zhang Z.H., Yin H., Yang K. et al. Anterior intervertebral disc excision and bone grafting in cervical spondylotic myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983; 8: 16–19. PMID: 6346516.
7. Emery S.E., Bolesta M.J., Banks M.A., Jones P.K. Robinson anterior cervical fusion comparison of the standard and modified techniques. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 660–663. PMID: 8009330.
8. Wang J.C., McDonough P.W., Endow K.K., Delamarter R.B. Increased fusion rates with cervical plating for two-level anterior cervical discectomy and fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 41–45. PMID: 10647159.
9. Laurysen C., Coric D., Dimmig T. et al. Cervical total disc replacement using a novel compressible prosthesis: Results from a prospective Food and Drug Administration-regulated feasibility study with 24-month follow-up. *Int J Spine*

- Surg* 2012; 6: 71–77. DOI: 10.1016/j.ijsp.2012.02.001. PMID: 25694874.
10. Reyes-Sanchez A., Miramontes V., Olivarez L.M. et al. Initial clinical experience with a next-generation artificial disc for the treatment of symptomatic degenerative cervical radiculopathy. *SAS J* 2010; 4: 9–15. DOI: 10.1016/j.esas.2010.01.002. PMID: 25802644.
11. Hilibrand A.S., Carlson G.D., Palumbo M.A. et al. Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 519–528. PMID: 10225797.
12. Steinmetz M.P., Patel R., Traynelis V. et al. Cervical disc arthroplasty compared with fusion in a workers' compensation population. *Neurosurgery* 2008; 63: 741–747. DOI: 10.1227/01.NEU.0000325495.79104.DB. PMID: 18981885.
13. Traynelis V.C. Cervical arthroplasty. *Clin Neurosurg* 2006; 53: 203–207. PMID: 17380753.
14. Tumlalán L.M., Pan J., Rodts G.E., Mummaneni P.V. The safety and efficacy of anterior cervical discectomy and fusion with polyetheretherketone spacer and recombinant human bone morphogenetic protein-2: a review of 200 patients. *J Neurosurg Spine* 2008; 8: 529–535. DOI: 10.3171/SPI/2008/8/6/529. PMID: 18518673.
15. Wu J.C., Huang W.C., Tu T.H. et al. Differences between soft-disc herniation and spondylosis in cervical arthroplasty: CT-documented heterotopic ossification with minimum 2 years of follow-up. *J Neurosurg Spine* 2012; 16: 163–171. DOI: 10.3171/2011.10.SPINE11497. PMID: 22136390.

Поступила/Received 22.10.2018
Принята в печать/Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Гуца Артем Олегович – д.м.н., проф. РАН, проф. каф. РМАПО, зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Древаль Максим Дмитриевич – к.м.н., врач нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Петросян Давид Вазгенович – врач нейрохирургического отд., аспирант нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Арестов Сергей Олегович – к.м.н., с.н.с., врач-нейрохирург нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Кашеев Алексей Алексеевич – к.м.н., врач нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Вершинин Андрей Вячеславович – к.м.н., врач нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Полторако Екатерина Николаевна – врач нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Artyom O. Guscha, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maxim D. Dreval, PhD (Med.), physician, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
David V. Petrosyan, physician, PhD student, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey O. Arestov, PhD (Med.), senior researcher, neurosurgeon, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alexey A. Kascheyev, PhD (Med.), physician, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey V. Vershinin, PhD (Med.), physician, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Yekaterina N. Poltorako, physician, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

К проблеме диагностики и ведения пациентов с первичной головной болью в Республике Армения

А.Р. Векилян, А.Е. Саакян, О.М. Манвелян

Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения

Введение. Головные боли (ГБ) являются одним из наиболее распространенных болевых синдромов, частой причиной обращения за медицинской помощью. Распространенность ГБ среди взрослого населения составляет 47%, тем не менее многие люди не получают эффективного лечения.

Целью исследования является изучение распространенности различных форм первичных ГБ (мигрени, ГБ напряжения, тригеминальных вегетативных цефалгий) и качества жизни пациентов, обратившихся к неврологу.

Материалы и методы. Обследовано 150 пациентов (113 женщин, 37 мужчин), в возрасте 18–62 лет с диагностированной первичной ГБ, согласно критериям Международной классификации головных болей.

Результаты. По результатам, полученным в нашей выборке, распространенность ГБ напряжения составляет 31%, мигрени — 60%, тригеминальных вегетативных цефалгий — 9%, что больше, чем в данных литературы. Более половины (61%) пациентов ранее обращались к врачам, из них 75% — к неврологам, причем в 37% случаев обращение к врачам было многократным.

Заключение. В Республике Армения имеется серьезная недооцененность первичных ГБ, причем как со стороны населения, так и со стороны врачей. Это приводит к хронизации ГБ, неэффективному лечению, развитию абюзных форм ГБ. Необходимо увеличить информированность населения о возможностях лечения ГБ, повысить компетентность специалистов.

Ключевые слова: Республика Армения, первичная головная боль, мигрень, головная боль напряжения, тригеминальные вегетативные цефалгии.

Адрес для корреспонденции: 0025, Республика Армения, Ереван, ул. Корьюна, д. 2. ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: hvckilyan@yahoo.com. Векилян А.Р.

Для цитирования: Векилян А.Р., Саакян А.Е., Манвелян О.М. К проблеме диагностики и ведения пациентов с первичной головной болью в Республике Армения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 31–35.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.4

Current situation of diagnostics and management of patients with primary headaches in the Republic of Armenia

Hasmik R. Vekilyan, Anahit E. Sahakyan, Hovhannes M. Manvelyan

Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia

Introduction. Headache is one of the most common complaints of patients seeking for medical care. Headaches affect people of all ages, races, income levels, and geographical areas. They form a substantial burden on personal and social lives of patients, diminish their quality of life, and cause financial losses. The problem of headaches (primary ones, in particular) has not been previously studied in Armenia. We aimed to focus on several types of primary headaches (tension-type headache, migraine, trigeminal autonomic cephalalgias (particularly, cluster headaches). The prevalence of headaches in the adult population is 47%, however, many people do not receive proper treatment.

Objective of the study was to investigate the prevalence of different types of primary headaches (tension type, migraine, trigeminal autonomic cephalalgias), and assess quality of life of patients with headaches who sought for medical care.

Materials and methods. According to study inclusion and exclusion criteria, 150 patients with headache, who visited the Neurology Department of YSMU during the past 4 years, were selected for further analysis. All patients were asked to complete three questionnaires: (1) A questionnaire which was compiled by us based on diagnostic criteria of International Headache Society (2nd edition and 3rd edition beta versions), (2) Headache Impact Test, and (3) SF-36. All studied patients were examined by a neurologist.

Results. In the analyzed population, tension-type headache was found in 31% of patients, migraine — in 60% of patients, and trigeminal autonomic cephalalgias — in 9% of participants. More than the half of the analyzed patients have seen physicians before (75% of them were examined by a neurologist), and in 37% of cases there were multiple referrals to a physician.

Conclusion. Data analysis showed significant underestimation (both by patients and physicians) and misdiagnosis of primary headaches in our region, especially in respect to cluster headache. That leads to chronification of headaches, ineffective treatment, and development of medication-overuse headaches. It is necessary to increase public awareness about the possibilities of headache treatment, as well as to increase the competence of the medical specialists.

Keywords: *primary headaches, Republic of Armenia, tension-type headache, migraine, trigeminal autonomic cephalalgias.*

For correspondence: 0025, Armenia, Yerevan, Koryuna str. 2, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, E-mail: hvekilyan@yahoo.com. Vekilyan A.R.

For citation: Vekilyan A.R., Sahakyan A.E., Manvelyan O.M. Current situation of diagnostics and management of patients with primary headaches in the Republic of Armenia. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 31–35. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.4

Введение

Головными болями (ГБ) человечество страдает издревле, однако за последние годы интерес к этой проблеме значительно возрос. Согласно глобальному исследованию бремени болезней ВОЗ [1], на мигрень приходится 1,3% лет, утраченных на инвалидность. По данным T. Vos и соавт. [2], мигрень занимает 8-е место в десятке дезабилитирующих состояний.

Помимо медицинской, ГБ являются также серьезной социально-экономической проблемой. При рассмотрении экономической стороны имеются в виду как прямые затраты (т.е. обращения пациентов в отделения неотложной медицинской помощи, к узким специалистам, затраты на дорогостоящие обследования и лекарства), так и непрямые затраты (оплата периодов нетрудоспособности, страховые выплаты и др.). Финансово-экономические расчеты показали, что среди неврологических заболеваний ГБ занимают 3-е место по материальным затратам после деменций и нарушений мозгового кровообращения. Например, в США затраты на пропущенную работу оцениваются в среднем в 1,4–17 млрд долл. ежегодно (200–800 долл. в год на пациента) [3].

Кроме того, пациент, страдающий от ГБ, ощущает себя «ущербным» «неполноценным», тем самым отдаляется от семьи и впоследствии от общества. Таким образом, ГБ перестает быть проблемой лишь индивидуума, страдающего от нее, а проецируется на всю его семью и общество.

Согласно данным ВОЗ, ГБ являются всемирной проблемой, поражающей людей независимо от возраста, расы, уровня доходов и географического района [1]. Распространенность ГБ среди взрослого населения составляет 47%, тем не менее многие люди не получают эффективного лечения (например в США, Великобритании и Северной Ирландии за 2011 г. лишь 2/3 пациентов с мигренью был поставлен правильный диагноз). Несмотря на наличие четких диагностических критериев, предложенных Международным обществом головной боли [4–6], первичные ГБ (ПГБ), особенно тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ), остаются недиагностированными, пациенты занимаются самолечением, что приводит к хронизации ГБ и развитию абюзусных форм. Основными препятствиями являются недостаток знаний среди медицинских работников, плохая осведомленность населения о возможностях эффективной терапии. ГБ не воспринимаются населением в качестве серьезной проблемы, т.к. они в основном носят эпизодический характер, не приводят к смерти и не заразны.

Целью исследования было изучение распространенности различных форм ПГБ: мигрени, ГБ напряжения (ГБН), ТВЦ у пациентов, обратившихся к неврологу по поводу ГБ в Республике Армения.

Материалы и методы

Проведено скрининговое обследование 150 пациентов с ПГБ.

Критерии включения:

- возраст 18–70 лет;
- наличие ПГБ: мигрени, ГБН, кластерной ГБ (КГБ) и других редко встречаемых ПГБ;
- верификация ГБ в специализированном медицинском учреждении.

Критерий исключения: детский возраст (до 18) и пожилой возраст (старше 70) во избежание непонимания тестирования.

Всеми пациентами были заполнены опросники по ГБ, составленные нами на основании диагностических критериев, предложенных Международным обществом головной боли, тесты НИТ (Headache Impact Test) и SF-36, проведено детальное изучение неврологического статуса.

Пациенты давали информированное согласие на включение в исследование. Этический аспект исследования был рассмотрен Комитетом по биоэтике ЕГМУ им. М. Гераци.

Результаты и обсуждение

У 150 обследованных нами пациентов мигрень и ТВЦ выявлялись чаще по сравнению с данными литературы. Так, в нашей выборке распространенность мигрени составила 60% (по данным литературы — 10–15% [7–13]). Большой процент мигрени, по всей видимости, объясняется тем, что она является более дезабилитирующей по сравнению с ГБН, в связи с чем большее число пациентов обратилось за помощью к специалисту.

ГБН обнаружена у 31% пациентов нашей выборки. По данным различных исследований, ГБН составляет в среднем 30–80% случаев ГБ [8, 14–16]. Согласно данным ВОЗ, более 70% населения страдают от ГБН, из которых около 3% приходится на хронические формы [1].

У 11% пациентов выявлена хроническая ГБН, у 9% она сочеталась с мигренью, а у 8% — с мигренью с аурой. Всего мигренью с аурой страдали 22% пациентов.

ТВЦ выявлены у 9% пациентов (КГБ — у 5%, пароксизмальная гемикрания — у 3%, гемикрания континуа — у 1%). По данным литературы, распространенность КГБ колеблется в пределах 0,1–0,2% (1–2 случая на 1000 человек) [17, 18].

У 1 пациента были кратковременные односторонние неврологические ГБ с инъектированием конъюнктивы и слезотечением.

Таблица 1. Распределение больных с ГБ по полу

Table 1. Distribution of patients with various types of headaches by gender

Диагноз / Diagnosis	Женщины / Women (n=113)	Мужчины / Men (n=37)	Всего / Total
ГБН / Tension-type headache	38	9	47
Мигрень / Migraine	70	20	90
ТВЦ / Trigeminal autonomic cephalalgias:			
КГБ / cluster headaches	0	7	7
пароксизмальная гемикрания / paroxysmal hemicrania	4	0	4
гемикрания континуа / hemicrania continua	1	0	1
Кратковременные односторонние невралгические ГБ / Short-lasting unilateral neuralgiform headache	0	1	1

Таблица 2. Воздействие ГБ на ежедневную активность пациентов

Table 2. The impact of headaches on the daily activity of patients

Воздействие / Impact	ГБН / Tension-type headache	Мигрень / Migraine	ТВЦ / Trigeminal autonomic cephalalgias	Всего / Total
Выраженное / Significant impact	24	65	9	98
Умеренно выраженное / Moderate impact	16	17	3	36
Нет / No impact	6	9	1	16
Всего / Total	46	90	13	149

Таблица 3. Количество больных, получавших болеутоляющие средства

Table 3. The number of patients receiving antalgics

Прием препаратов / Medicine intake	ГБН / Tension-type headache	Мигрень / Migraine	КГБ / Cluster headaches	Всего / Total
Нет / No	11	11	2	24
Да / Yes	36	79	11	126
Всего / Total	47	90	13	150

Таблица 4. Воздействие ГБ на качество жизни пациентов (по шкале НИТ)

Table 4. The impact of headaches on the quality of life of patients (НIT scale)

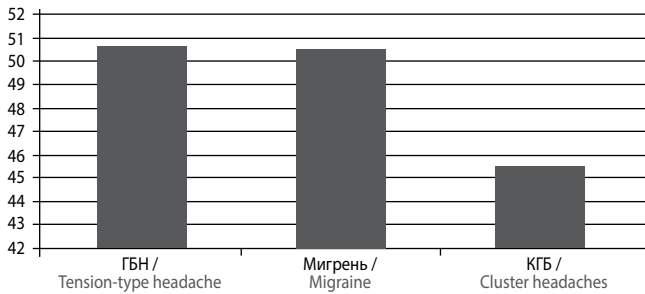
Воздействие / Impact	ГБН / Tension-type headache	Мигрень / Migraine	ТВЦ / Trigeminal autonomic cephalalgias	Всего / Total
Очень значительное / Very significant	14	23	8	45
Значительное / Significant	9	27	3	39
Некоторое / Moderate	18	31	2	51
Незначительное / Insignificant	6	9	0	15
Всего / Total	47	90	13	150

Распределение ГБ по полу выявило превалирование мигрени и ГБН у женщин, КГБ — у мужчин (табл. 1), что соответствует данным литературы о том, что женщины страдают мигренью в 2–5 раза чаще, чем мужчины [19], ГБН — в 5 раз чаще [8, 14–16], а КГБ превалируют у мужчин (в 2–6 раз чаще) [20, 21]. Частота ГБ превалировала у женщин во всех возрастных группах.

Особый интерес представляют данные изучения обращаемости пациентов к врачам — как к неврологам, так и к другим специалистам. Более половины (61%) пациентов ранее обращались к врачам, из них 75% — к неврологам,

причем в 37% случаев обращение к врачам было многократным. Большинство осмотренных пациентов страдали ГБ многие годы, прошли многочисленные дорогостоящие обследования, получали несоответствующее лечение. Это привело к хронизации процесса, значительному снижению качества жизни пациентов и потере веры в медицину и/или возможность улучшения своего состояния.

Наибольшее воздействие на повседневную активность пациентов оказывали мигрень и КГБ (табл. 2), что еще раз подтверждает их дезабилирующий характер.



А
Рис. 1. Оценка качества жизни пациентов с ГБ по шкале SF-36.
А — физический компонент здоровья; В — психологический компонент здоровья

Fig. 1. Quality of life of patients with headaches evaluated with on SF-36 scale.
A, physical component of health; B, psychological component of health

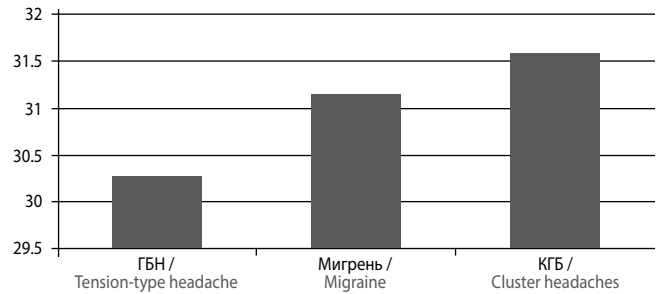
Анализ данных по использованию различных болеутоляющих средств также немаловажен в плане дальнейшей профилактики абюзных ГБ. В большинстве случаев, независимо от типа ГБ, выявлено злоупотребление болеутоляющими средствами (табл. 3).

При оценке качества жизни пациентов по шкале НИТ наиболее высокие баллы приходились на КГБ и мигрень (табл. 4). Чем выше баллы НИТ, тем значительнее воздействие на качество жизни пациента.

Оценка воздействия ГБ на качество жизни по шкале SF-36 показала, что баллы физического компонента здоровья наиболее низкие при КГБ (рис. 1А), т.к. при этих формах ГБ болевой синдром наиболее выражен и пациенты утомлены физически. Баллы психологического компонента здоровья были наиболее низкими при ГБН (рис. 1В), т.к. при этом виде ГБ основное значение имеет эмоциональный фактор и, следовательно, пациенты истощены психологически.

Список литературы

- Headache disorder. World Health Organization. Fact sheet N277, 2012.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for 291 Diseases and Injuries in 21 Regions, 1990–2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4. PMID: 23245608.
- Stewart W.F., Lipton R.B. The economic and social impact of migraine. *Eur Neurol* 1994; 34 (suppl 2): 12–17. DOI: 10.1159/000119527. PMID: 7835377.
- Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition: application to practice. *Funct Neurol* 2005; 20: 61–68. PMID: 15966268.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). International Headache Society, 2013.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
- Rasmussen B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45–68. PMID: 7758098.
- Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia* 1981; 1: 99–107.
- Kim J.H., Kim S., Suh S.I. et al. Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia* 2010; 30: 53–61. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01890.x. PMID: 19489887.
- Doussset V., Henry P., Michel P. Epidemiology of headache. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 4S24–4S29.
- Felicio A.C., Bichuetti D.B., Santos W.A. et al. Epidemiology of primary and secondary headaches in a Brazilian tertiary-care center. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 41–44. PMID: 16622551.
- Stovner L.J., Scher A.I. Epidemiology of headache In: Olesen J. et al. (eds.) *The Headaches*. Philadelphia; 2006; 3: 17–25.
- Le H., Tfelt-Hensen P., Skytthe A. et al. Increase in self-reported migraine prevalence in the Danish adult population: a prospective longitudinal population based study. *BMJ Open* 2012. 2: e000962. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000962. PMID: 22761284.



В

Заключение

При анализе полученных и изученных нами данных становится очевидной серьезная недооцененность проблемы ГБ в Республике Армения. Проблема носит двусторонний характер — отсутствие адекватной оценки со стороны как населения, так и со стороны врачей общего профиля и узких специалистов, что, в свою очередь, приводит к хронизации ГБ. Переход эпизодических форм ГБ в хронические снижает эффективность лечения и может приводить к развитию абюзных форм ГБ. Большинство пациентов начинают заниматься самолечением и почти ежедневно злоупотребляют болеутоляющими средствами.

Необходимо увеличить информированность населения о причинах и методах обследования при ГБ, а также врачей различного профиля о разном генезе этих жалоб и возможностях патогенетического лечения. Это позволит провести более широкое научное исследование проблемы ГБ.

References

- Headache disorder. World Health Organization. Fact sheet N277, 2012.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for 291 Diseases and Injuries in 21 Regions, 1990–2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4. PMID: 23245608.
- Stewart W.F., Lipton R.B. The economic and social impact of migraine. *Eur Neurol* 1994; 34 (suppl 2): 12–17. DOI: 10.1159/000119527. PMID: 7835377.
- Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition: application to practice. *Funct Neurol* 2005; 20: 61–68. PMID: 15966268.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). International Headache Society, 2013.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
- Rasmussen B.K. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45–68. PMID: 7758098.
- Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia* 1981; 1: 99–107.
- Kim J.H., Kim S., Suh S.I. et al. Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia* 2010; 30: 53–61. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01890.x. PMID: 19489887.
- Doussset V., Henry P., Michel P. Epidemiology of headache. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 4S24–4S29.
- Felicio A.C., Bichuetti D.B., Santos W.A. et al. Epidemiology of primary and secondary headaches in a Brazilian tertiary-care center. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 41–44. PMID: 16622551.
- Stovner L.J., Scher A.I. Epidemiology of headache In: Olesen J. et al. (eds.) *The Headaches*. Philadelphia; 2006; 3: 17–25.
- Le H., Tfelt-Hensen P., Skytthe A. et al. Increase in self-reported migraine prevalence in the Danish adult population: a prospective longitudinal population based study. *BMJ Open* 2012. 2: e000962. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000962. PMID: 22761284.

14. Abramson J.H., Hopp C., Epstein L.M. Migraine and non-migraine headaches. A community survey in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 188–193. PMID: 7441140.
15. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population — a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157. PMID: 1941010.
16. Edmeads J., Findlay H., Tugwell P. et al. Impact of migraine and tension-type headache on life-style consulting behavior and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 131–137. PMID: 8334575.
17. Bousser M.G., Ducros A., Massiou H. *Migraine et céphalées*. Paris, 2005.
18. May A., Goadsby P.J. Neuromodulatory approaches to the management of medically refractory cluster headache. *US Neurol* 2010; 6: 125–128. DOI: 10.17925/USN.2010.06.02.125.
19. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. М., 2001.
20. Khoo S. Masquerades of cluster headache. *Malays Fam Physician* 2009; 4: 51–56. PMID: 25606163.
21. Munoz I., Hernandez M.S., Santo S. et al. Personality traits in patients with cluster headache: a comparison with migraine patients. *J Headache Pain* 2016 17: 25. DOI: 10.1186/s10194-016-0618-9. PMID: 26975362.
14. Abramson J.H., Hopp C., Epstein L.M. Migraine and non-migraine headaches. A community survey in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 188–193. PMID: 7441140.
15. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population — a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157. PMID: 1941010.
16. Edmeads J., Findlay H., Tugwell P. et al. Impact of migraine and tension-type headache on life-style consulting behavior and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 131–137. PMID: 8334575.
17. Bousser M.G., Ducros A., Massiou H. *Migraine et céphalées*. Paris, 2005.
18. May A., Goadsby P.J. Neuromodulatory approaches to the management of medically refractory cluster headache. *US Neurol* 2010; 6: 125–128. DOI: 10.17925/USN.2010.06.02.125.
19. Yakhno N.N., Shtulman D.R. [Diseases of the nervous system: A guide for doctors]. Moscow, 2001.
20. Khoo S. Masquerades of cluster headache. *Malays Fam Physician* 2009; 4: 51–56. PMID: 25606163.
21. Munoz I., Hernandez M.S., Santo S. et al. Personality traits in patients with cluster headache: a comparison with migraine patients. *J Headache Pain* 2016 17: 25. DOI: 10.1186/s10194-016-0618-9. PMID: 26975362.

Поступила 01.12.2018

Принята в печать 13.12.2018

Received 01.12.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Векилян Асмик Рафаеловна — преподаватель каф. неврологии ЕГМУ, невролог в I неврологическом отделении 2-го Медобъединения, Ереван, Республика Армения;
Саакян Анаит Ервандовна — асс. каф. неврологии ЕГМУ, Ереван, Республика Армения;
Манвелян Ованнес Морисович — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии ЕГМУ, Ереван, Республика Армения

Information about the authors: Hasmik R. Vekilyan, teacher, Neurology department of YSMU, neurologist, I Neurology department, 2nd Medical Association, Yerevan, Republic of Armenia;
Anahit E. Sahakyan, assistant, Neurology department of YSMU, Yerevan, Republic of Armenia;
Hovhannes M. Manvelyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Neurology department of YSMU, Yerevan, Republic of Armenia

Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией

Л.А. Добрынина¹, К.В. Шамтиева¹, Е.И. Кремнева¹, Л.А. Калашникова¹, М.В. Кротенкова¹, Е.В. Гнедовская¹, А.Б. Бердалин²

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Применение современных гипотензивных препаратов улучшило течение артериальной гипертензии, но не привело к ожидаемому снижению связанной с ней церебральной микроангиопатии (ЦМА) и ее осложнений, что обосновывает дальнейшее изучение механизмов повреждения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ).

Цель исследования: изучить влияние суточного профиля артериального давления (АД) на состояние микроструктуры головного мозга у больных с ЦМА и АГ по данным диффузионно-тензорной МРТ.

Материал и методы. Обследовано 64 больных (средний возраст $59,4 \pm 5,4$ года; 59,4% женщин) с ЦМА и АГ. Всем больным проведено суточное мониторирование АД, диффузионно-тензорная МРТ. Взаимосвязь исследуемых показателей оценивали с помощью метода многофакторного статистического анализа – линейного регрессионного анализа.

Результаты. Изменения профиля АД, по данным суточного мониторирования, были связаны с повреждением микроструктуры в юстакортикальной гиперинтенсивности белого вещества переднелобной, височно-теменной областей и задних отделов поясной извилины. Преимущественное значение в повреждении микроструктуры данных областей головного мозга с увеличением средней и радиальной диффузии имели повышение и вариабельность диастолического АД.

Заключение. Выявленные связи профиля АД с микроструктурными изменениями, указывающими на увеличение диффузии свободной воды и повреждение миелина в юстакортикальной гиперинтенсивности белого вещества и задних отделах поясной извилины, согласуются с экспериментальными данными о роли срыва реакции ауторегуляции в сосудах коры с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и нисходящим вазогенным отеком в поражении головного мозга у больных с АГ. Повышение и вариабельность диастолического АД имеют преимущественное значение для микроструктурного повреждения белого вещества у больных с ЦМА на постоянной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральная микроангиопатия, суточное мониторирование артериального давления, диастолическое артериальное давление, микроструктурные изменения, диффузионно-тензорная МРТ.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Гнедовская Е.В., Бердалин А.Б. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 36–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5

Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease

Larisa A. Dobrynina¹, Kamila V. Shamtieva¹, Elena I. Kremneva¹, Lyudmila A. Kalashnikova¹, Marina V. Krotenkova¹,
Elena V. Gnedovskaya¹, Aleksandr B. Berdalin²

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Application of modern antihypertensive medications has improved the course of arterial hypertension (AH), but has not led to the expected decrease in small vessel disease (SVD) incidence and its complications. This fact encourages further investigation of hypertension-related mechanisms of brain damage.

Objective: to study the relation between daily profile of blood pressure and brain microstructure changes in patients with both SVD and AH.

Material and methods. The study included 64 patients (38 – 59.4%) female, mean age 59.4±5.4 years) with both SVD and AH. Ambulatory blood pressure monitoring and diffusion-tensor MRI were obtained for all participants. The relation between studied parameters was estimated using the multivariate statistical analysis method – linear regression analysis.

Results. Changes in daily profile of blood pressure according to ambulatory blood pressure monitoring data was associated with microstructure abnormalities of the juxtacortical white matter hyperintensities (jWMH) of anterior frontal lobes, temporal-parietal regions and left posterior cingulate cortex. An increase and variability of diastolic blood pressure were of primary importance in brain microstructural damage in mentioned areas leading to mean diffusivity and radial diffusivity increase.

Conclusion. The revealed relation between daily profile of blood pressure and brain microstructural changes indicating increase of free water diffusivity and myelin damage in jWMH and posterior cingulate cortex corresponds to the experimental data on the breakdown of the autoregulation reaction in cortex arteries and further increase of brain-blood barrier permeability with descending vasogenic edema in brain damage in hypertensive patients. An increase and variability of diastolic blood pressure have primary importance to microstructural damage of white matter in patients with SVD receiving antihypertensive treatment.

Keywords: arterial hypertension, cerebral small vessel disease, 24-hour arterial blood pressure monitoring, diastolic blood pressure, brain microstructural changes, diffusion tensor imaging.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., Kalashnikova L.A., Krotenkova M.V., Gnedovskaya E.V., Berdalin A.B. Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 36–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5

Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА), связанная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является наиболее частой причиной развития ишемических (лакунарных) инсультов, значительной части кровоизлияний в мозг, основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных с болезнью Альцгеймера форм [1, 2]. Ведущим фактором риска ЦМА является артериальная гипертензия (АГ) [1, 3]. В нашей стране связь АГ и поражения мозга изучалась в рамках дисциркуляторной энцефалопатии [4–21]. Связь АГ с развитием ЦМА подтверждена морфологически [6, 7, 22, 23], экспериментально [5, 24], а также соответствием для большинства случаев ее тяжести выраженности МРТ-признаков ЦМА: гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и лакун [25, 26]. При проведении суточного мониторинга АД (СМАД) установлено, что такие проявления АГ, как высокий суточный уровень АД (гипертензивная нагрузка), нарушение циркадного ритма с отсутствием или чрезмерным снижением АД в ночные часы, ассоциируются с более тяжелым поражением головного мозга и выраженными клиническими проявлениями [9, 27, 28]. Полученные данные позволили сформулировать концепцию приоритетной значимости вариабельности АД в развитии сосудистых осложнений [9, 29, 30]. Лечение АГ с помощью современных антигипертензивных препаратов изменило структуру АГ с преобладанием мягких форм, что, однако, не привело к ожидаемому снижению в популяции ЦМА и связанных с нею когнитивных расстройств. Нельзя исключить, что получаемые в последние годы убедительные свидетельства преимущественной роли повреждения эндотелия с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в развитии ЦМА [31–35] являются значимой причиной поражения вещества головного мозга и сохраняющихся когнитивных расстройств у больных с контролируемой АГ. Поскольку высокая проницаемость ГЭБ у больных с АГ может быть проявлением срыва реакции ауторегуляции мозгового кровотока, можно предполагать, что иное течение АГ привело к изменению соотношения ведущих механизмов поражения мозга (ишемии

и проницаемости ГЭБ) и диапазона ауторегуляции мозгового кровотока. В этих условиях вариабельность АД может иметь особую патогенетическую значимость для развития ЦМА. При экспериментальной АГ установлены как возможность изменения диапазона ауторегуляции мозгового кровотока, так и последствия ее срыва, когда кровоток пассивно следует за АД, что последовательно приводит к высокому кровенаполнению, повышению проницаемости ГЭБ с развитием вазогенного (фильтрационного) отека, нарушению вено- и ликвороциркуляции, развитию вторичной ишемии [5, 36]. Мы использовали знание данных закономерностей, результаты СМАД больных с ЦМА и АГ, возможности современной диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ), позволяющей оценивать микроструктуру белого вещества на основе изменений в нем диффузии свободной воды, для уточнения возможного влияния суточного профиля АД на изменение микроструктуры белого вещества головного мозга.

В доступной литературе нам встретилось лишь одно исследование, использующее результаты СМАД совместно с оценкой артериального кровотока для уточнения их влияния на состояние микроструктуры белого вещества [37]. Авторы выявили связь повышенного пульсового АД и диастолического индекса (отношение диастолического кровотока к среднему по данным фазово-контрастной МРТ) с повреждением микроструктуры белого вещества и предположили, что именно нарушение диастолического индекса является причиной ее повреждения.

Цель исследования: изучить влияние суточного профиля АД на состояние микроструктуры головного мозга у больных с ЦМА и АГ по данным ДТ-МРТ.

Материалы и методы

Проведено обследование 73 больных (средний возраст 60,1±6,5 года; из них 47 (64,4%) женщин), прошедших МРТ-исследование в отделении лучевой диагностики ФГБНУ НЦН с января 2016 г. по декабрь 2017 г. и удовлетворяющих

следующим критериям: возраст больных 46–69 лет; обоснование проведения МРТ – наличие когнитивных жалоб (снижение памяти, внимания, замедление мышления и др.); изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE [1] при обязательном присутствии ГИБВ [1, 38]; наличие согласия на проведение СМАД.

Критерии не включения:

- больные с когнитивными расстройствами вследствие болезни Альцгеймера [39, 40];
- любая другая причина инсульта или диффузного поражения мозга, кроме ЦМА;
- атеросклеротическое поражение (>50%) экстра- или интракраниальных артерий;
- тяжелая соматическая патология: кардиальная (фракция выброса <50%), метаболическая (сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа с тяжелыми сосудистыми осложнениями и на инсулинотерапии), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы, иная;
- противопоказания для МРТ-исследования.

Критериями исключения были больные с ЦМА без АГ.

У всех больных оценивали классические факторы сосудистого риска (АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, курение) [41]. Наличие АГ, ее степень и особенности, включая прием антигипертензивных препаратов, уточнялись по данным анамнеза, трехкратного измерения АД в течение суток на протяжении 2 сут, значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по СМАД. АГ диагностировалась при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. АГ 1 степени соответствовала АД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД $>180/110$ мм рт. ст. Сахарный диабет оценивали качественно по его наличию/отсутствию, гиперхолестеринемия – по уровню общего холестерина $>6,2$ ммоль/л без лечения или на фоне лечения, курение – по факту в настоящем и прошлом, ожирение диагностировали при индексе массы тела >30 кг/м².

Всем больным проводили СМАД осциллометрическим методом аппаратом «МДП-НС-02с ВОСХОД» (ООО «ДМС Передовые Технологии»). Полученные данные обрабатывали в программе фирмы-производителя. СМАД проводили во время пребывания в стационаре, в связи с чем время сна и бодрствования, закодированное в приборе, совпадало с медицинским режимом. Манжета аппарата СМАД устанавливалась на недоминантное плечо, АД измеряли в течение 24–26 ч с интервалом измерений в дневное время 30 мин и в ночное время 60 мин. У всех больных было достигнуто $>70\%$ успешных измерений. Для сопоставлений были отобраны показатели СМАД, ранее показавшие свою значимость в развитии поражения мозга у больных с АГ [9, 27] и/или вошедшие в российские и зарубежные рекомендации оценки результатов СМАД [42–44]. Нормативные значения учитываемых показателей СМАД были установлены в программе фирмы-производителя и соответствовали таковым в общепризнанных рекомендациях [42, 43]. Учитывали средние и максимальные значения САД и ДАД и их вариабельность за сутки, ночью, днем; индексы нагрузки по времени (ИВ) и площади (ИП) повышенным (гипертензивная нагрузка) и пониженным (гипотензивная нагрузка) САД и ДАД; скорость и величину утреннего подъема САД и ДАД; степень ночного снижения САД и ДАД;

dipper (нормальное, 10–20%), non-dipper (недостаточное, <10%), over-dipper (чрезмерное, >20%), night-peaker (ночное повышение АД).

В соответствии с критериями диагностирования АГ у 9 больных с ЦМА АГ отсутствовала. Данные больные были исключены из исследования. Таким образом, в исследование были включены 64 больных (средний возраст $59,4 \pm 5,4$ года; из них 38 (59,4%) женщин) с ЦМА и АГ.

Всем больным проводилось МРТ-обследование на МР-томографе «Siemens MAGNETOM Verio 3T» («Siemens Medical Systems»). Использовались режимы: T1 (MPRAGE), FLAIR, SWI и ДТ-МРТ. Данные ДТ-МРТ были получены при помощи спин-эхо эхо-планарной последовательности с 3 диффузионно-взвешенными значениями ($b=0, 1000$ и 2500 с/мм²) для 64 направлений кодирующих диффузионных градиентов с последующей обработкой данных и построением карт фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA), средней (mean diffusivity, MD), радиальной (radial diffusivity, RD) и аксиальной диффузии (axial diffusivity, AD) в программе «Explore DTI» [45]. Показатели диффузии оценивали на формализованных аксиальных срезах через тела боковых желудочков выше подкорковых структур. Проводился анализ областей интереса (Region-of-interest-based analysis, ROI) размером 2×2 мм, выделяемых вручную (рис. 1) на b0-изображениях в программе «ITK-Snap» (<http://itksnap.org>). Области интереса служили центры переднего, переднесреднего, заднесреднего и заднего отделов мозолистого тела; центры переднего, среднего и заднего отделов поясной извилины; свод (в наиболее широкой части тела); крючковидный пучок (в области его лобного расширения); головка и хвост гиппокампа; неизменное белое вещество (НИБВ) и ГИБВ полушарий головного мозга в проекции условных осей переднего (переднелобная область) и заднего (височно-теменная область) рогов боковых желудочков, а также по оси, расположенной перпендикулярно центру тела бокового желудочка (заднелобная область) раздельно в перивентрикулярном (3–13 мм от стенки боковых желудочков), юкстакортикальном (4 мм от кортикомедулярного перехода) и глубоко (между двумя описанными зонами) белом веществе (рис. 1). Выделение данных отделов в белом веществе полушарий проводилось в соответствии с классификацией поражения белого вещества [46]. Контроль выделения областей интереса достигался оценкой местоположения маркера по всем трем проекциям (аксиальной, сагиттальной, фронтальной) с помощью 3D-курсора, а для НИБВ и ГИБВ уточнялся по T2-FLAIR изображениям. При отсутствии в областях интереса зон ГИБВ/НИБВ они выделялись по вертикали на 1–2 среза выше и ниже, по горизонтальному – с отступом в стороны до 5 мм от основных осей. Полученные зоны сохранялись в виде бинарных масок и в дальнейшем использовались для оценки значений диффузионных метрик в каждой области.

Статистический анализ проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (%), для нормально распределенных количественных переменных – среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, – медиана, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Качественные показатели по уровням группи-

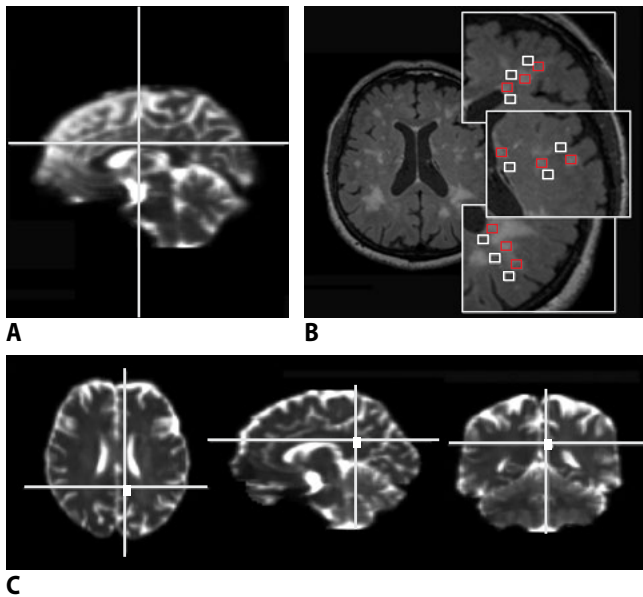


Рис. 1. Оценка диффузионных показателей (FA, MD, RD, AD) в областях интереса.

Выбор формализованного среза (А) и областей интереса в белом веществе левого полушария (красные квадраты – ГИБВ, белые – НИБВ) (В), задних отделах левой поясной извилины (С)

Fig. 1. Estimation of diffusion parameters (fractional anisotropy, mean diffusivity, radial diffusivity, axial diffusivity) in regions of interest.

Selection of the level of the brain slice (A) and regions of interest in the white matter of the left hemisphere (red squares – white matter hyperintensities, white squares – normal-appearing white matter) (B), left posterior cingulate cortex (C)

рующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для уточнения связи многих признаков использовали метод многофакторного статистического анализа – линейный регрессионный анализ. Для оценки предсказательной способности ряда показателей (независимых переменных) в развитии ожидаемых изменений количественной зависимой переменной использовали множественную линейную регрессию с уравнением вида: $y = \text{константа} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$, где β – коэффициент, на который нужно умножить значение предиктора или регрессора (x_1, x_2, \dots, x_p), чтобы получить предсказываемое значение диффузии в задаваемой области.

Результаты

Среди обследованных больных преобладали женщины (табл. 1). Дебют АГ в основном приходился на возраст после 40 лет, у большинства больных продолжительность АГ превысила 5 лет. Лишь каждый четвертый пациент имел физиологический суточный ритм АД, остальные – различные патологические варианты. Среди иных оцениваемых факторов риска доминировали гиперхолестеринемия и ожирение. У всех больных при МРТ-исследовании выявлялась ГИБВ.

С помощью метода множественного регрессионного анализа уточняли связь полученных при СМАД показателей (табл. 2) с состоянием микроструктуры в исследуемых областях. В табл. 3 приведены статистически значимые модели с показателями СМАД, позволяющими предсказывать значения показателей диффузии в исследуемых областях с вероятностью >75%. Суточный профиль АД имел статистически значимые связи с состоянием микроструктуры

(по MD, RD) в юкстакортикальной ГИБВ (юГИБВ) передне-лобных, височно-теменных областей и задних отделов левой поясной извилины. В повреждении микроструктуры с увеличением MD и RD в юГИБВ передне-лобной области и задних отделов левой поясной извилины преобладающее значение имели повышение и вариабельность ДАД, а в юГИБВ височно-теменной области увеличение MD было связано с ИВ повышенного САД ночью и величиной утреннего подъема САД, а увеличение RD – с ИВ повышенного ДАД днем и величиной утреннего подъема САД. Полученные модели также включали независимые переменные (показатели СМАД), связанные с сохранностью микроструктуры. Выявлены обратные связи RD в юГИБВ передне-лобной области – с вариабельностью САД за сутки, MD и RD в юГИБВ височно-теменной области – с максимальным ДАД ночью, MD в задних отделах левой поясной извилины – с максимальным ДАД ночью, а MD и RD в задних отделах левой поясной извилины – с вариабельностью ДАД за сутки.

В табл. 4 приведены результаты измерения диффузионных метрик в исследуемых областях интереса, показавшие статистически значимую связь с показателями СМАД при проведении множественного линейного регрессионного анализа.

Обсуждение

Лечение АГ привело к более мягкому течению заболевания, однако не к ожидаемому снижению ЦМА и связанных с нею когнитивных расстройств [47–49], что обосновывает поиск причин данного несоответствия. Мы использовали показатели СМАД в качестве объективного и надежного инструмента оценки профиля АД в течение суток [29, 30] для сопоставления с состоянием микроструктуры белого вещества головного мозга по данным ДТ-МРТ. Использованное нами моделирование методом множественного линейного регрессионного анализа позволило выявить связи высокой статистической значимости между особенностями суточного профиля АД и микроструктурным поражением по MD и RD в юГИБВ передне-лобных, височно-теменных областей и задних отделах левой поясной извилины. Предпочтительность использования микроструктурных изменений для характеристики поражения белого вещества головного мозга при ЦМА обосновывается их соответствием гистологическим находкам в области ГИБВ и НИБВ [50], возможностью количественной оценки тяжести поражения, определения его характера (преимущественно вовлечение миелина или аксона) и по сопоставлению с другими МРТ-проявлениями – вероятного механизма (проницаемость ГЭБ или ишемия) [50, 51]. Показано, что низкая FA и высокая MD соответствуют повреждению микроструктуры [51]. Другие тензорные показатели, учитывающие направление диффузии, были предложены в качестве маркеров нейрональных повреждений: аксона – AD и миелина – RD [52–54]. Ранее на группе клинически асимптомных больных с впервые диагностированной АГ нами было продемонстрировано соответствие MD (по измеряемому коэффициенту диффузии) вазогенному отеку мозга, возможно связанному с проницаемостью ГЭБ, а также ассоциация ее повышения с развитием ГИБВ, субклинических тревоги, депрессии и трудностей запоминания [55, 56]. Исследование R.A. Gons и соавт. микроструктуры мозга у больных с гипертензивной ЦМА показало связь АГ со снижением FA в НИБВ и ГИБВ и увеличением MD в ГИБВ полушарий мозга, что позволило авторам рекомендовать исследование

Таблица 1. Общая характеристика больных с ЦМА и АГ (n=64)
Table 1. Characteristics of patients with SVD and hypertension (n=64)

Показатель / Index	Пациенты / Patients	
	абс. / abs.	%
Тяжесть АГ / Stage of AH		
1 степень / grade 1	11	17,2
2 степень / grade 2	14	21,9
3 степень / grade 3	39	60,9
Дебют АГ / Manifestation of AH		
до 40 лет / under 40 years	20	31,2
после 40 лет / after 40 years	44	68,8
Длительность АГ, годы / Duration of AH, years		
<5	15	23,4
>5	49	76,6
Гипотензивная терапия / Antihypertensive treatment		
не принимал препараты / no treatment	6	9,4
1 препарат / 1 drug	12	18,7
2 препарата / 2 drugs	22	34,4
≥3 препаратов / ≥3 drugs	24	37,5
Суточный ритм АД / Circadian rhythm of blood pressure		
нормальный / dipper (normal)	17	26,6
non-dipper	27	42,2
over-dipper	3	4,6
night-peaker	17	26,6
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	39	60,9
Ожирение / Obesity	34	53,1
Курение / Smoking	19	29,7
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus 2 type	15	23,4
Стадии ГИБВ / Severity of WMH		
Fazekas 1	14	21,9
Fazekas 2	21	32,8
Fazekas 3	29	45,3
Лакуны / Lacunas		
в подкорковых структурах / in the subcortical structures	24	37,5
в белом веществе головного мозга / in the subcortical white matter	32	50

указанных показателей для мониторинга влияния АД на состояние белого вещества и оценки эффективности лечения [57].

Анализ полученных нами результатов суточного профиля АД у больных с ЦМА свидетельствует об уменьшении гипертензивной нагрузки САД по сравнению с более ранними исследованиями [9, 27]. Это, с одной стороны, указывает на приверженность больных антигипертензивной терапии, а с другой, учитывая наличие у больных клинически значимого поражения головного мозга, — позволяет предполагать изменение диапазона ауторегуляции кровотока и соотношения патофизиологически значимых механизмов повреждения головного мозга. Уместно отметить, что полученные нами результаты, свидетельствующие о преимущественной связи изменений суточного профиля АД у больных с ЦМА и АГ с поражением юкстакортикальных областей мозга, являются предметом больших дискуссий между патофизиологами и морфологами. Эксперименталь-

ные исследования острой и хронической АГ, проведенные в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее НИИ неврологии АМН) под руководством И.В. Ганнушкиной в 1980–1990 гг., показали, что срыв реакции ауторегуляции происходит именно в сосудах коры зон смежного кровоснабжения, что он является первичным, не связанным с ишемией, механизмом повреждения мозга при АГ. Исходная гиперемия, сменяющаяся повышением проницаемости ГЭБ, периваскулярным выходом плазмы, нисходящим от коры пропитыванием белого вещества (вазогенный/фильтрационный отек), приводят к вторичной ишемии мозга и последующим нарушениям вено- и ликвороциркуляции [5]. Именно данный механизм позволил объяснить полученные нами ранее закономерности нарастания ГИБВ со степенью АГ у больных с асимптомной АГ — от юкстакортикальных к глубоким отделам переднелобной области и далее к задним отделам мозга. Преимущественное повреждение микроструктуры лобной доли — снижение FA в нижней лобной извилине при неосложненной АГ I

Таблица 2. Характеристика суточного профиля АД по данным СМАД

Table 2. Characteristics of daily profile of blood pressure (BP) according to ambulatory BP monitoring

Показатель / Parameter	Median [IQR]	
	САД / Systolic	ДАД / Diastolic
Суточные показатели / Overall		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	123,1 [114,6; 130,6]	81,3 [74,4; 87,2]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	149 [138,5; 166,5]	104 [94,5; 113,5]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	12,2 [9,3; 15,2]	10,4 [8,3; 12,5]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	15,6 [3,0; 50,6]; 19,6 [2,1; 96]	36,6 [19,2; 68,2]; 79,1 [22,0; 146]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0 [0; 0,7]; 0 [0; 0,3]	0 [0; 2,1]; 0 [0; 1,7]
скорость утреннего подъема / magnitude of morning BP surge	4,6 [-1,8; 7,8]	4,7 [1,6; 8,0]
величина утреннего подъема / rate of morning BP surge	23,0 [-8,0; 37,0]	23,0 [8,0; 35,0]
Дневные показатели / Awake period		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	123,6 [116,2; 137,4]	83,1 [77,2; 91,7]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	149 [138,0; 168,0]	100 [94; 113]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	10,1 [8,1; 13,9]	9,0 [7,2; 11,6]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	5,2 [0; 44,2]; 2,5 [0; 63,9]	15,6 [1,9; 54,7]; 10,1 [0,8; 70,1]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0 [0; 1,0]; 0 [0; 0,5]	0 [0; 2,8]; 0 [0; 1,7]
Ночные показатели / Asleep period		
среднее АД, мм рт. ст. / average BP, mm Hg	115,8 [108,9; 124,8]	76,0 [67,9; 81,4]
максимальное АД, мм рт. ст. / maximum BP, mm Hg	130,0 [124; 146]	90 [82,0; 99,0]
вариабельность (отклонение, мм рт. ст.) / variability (SD, mm Hg)	8,7 [6,9; 10,9]	8,5 [6,6; 10,4]
гипертензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypertension load index: time, area	30,1 [7,5; 72,7]; 9,2 [1,9; 66,9]	66,8 [26,0; 96]; 54,1 [20,8; 98,7]
гипотензивная нагрузка: ИВ; ИП / hypotension load index: time, area	0; 0	0; 0

и 2 степеней было выявлено В.А. Парфеновым и соавт. [58]. В отличие от экспериментальных данных, морфологические исследования указывают на преимущественную локализацию ишемии в глубоких зонах мозга при относительной интактности U-образных волокон [7, 59]. Следует отметить, что и сопоставления МРТ-изменений с тяжестью АГ также указывали на преимущественно перивентрикулярную локализацию ГИБВ (лейкоареоза) [9, 28, 59].

Выявленные нами у больных с ЦМА и АГ связи суточного профиля АД с состоянием микроструктуры в юГИБВ, с учетом экспериментальных данных по АГ о срыве реакции ауторегуляции с повышенной проницаемостью ГЭБ в этих отделах мозга, позволяет рассматривать изменения в суточном профиле АД в качестве факторов, ассоциированных с данными механизмами. Установлено, что формирование юГИБВ передней лобной области связано с увеличением MD, соответствующей увеличению диффузии свободной воды и, как было нами показано ранее, вазогенному отеку мозга у больных с АГ [55, 56] и RD, ассоциированной с повреждением миелина. При этом с высокой вероятностью величина MD может быть предсказана увеличением ИВ повышенного ДАД за сутки, вариабельностью ДАД за сутки и ночью, а RD – вариабельностью ДАД за сутки. Отсутствие различий по АД в данной области указывает на отсутствие грубых аксональных повреждений, что согласуется с морфологическими данными об относительной сохранности данных областей головного мозга. Поскольку у всех больных имелись МРТ-признаки ЦМА, можно предполагать, что срыв реакции ауторегуляции кровотока в данных областях мозга с высокой проницаемостью ГЭБ и развитием отека является механизмом поддержания повреждения белого вещества у больных с ЦМА и АГ даже

в отсутствие высокой гипертензивной нагрузки САД. Это не исключает самостоятельной роли ишемии вследствие стеноза кортикомедуллярных артерий в поражении мозга, однако может объяснить значительное число случаев ЦМА с когнитивными нарушениями, протекающих без или с небольшим числом лакун. Обнаруженные нами связи увеличения MD и RD, свидетельствующие о вазогенном отеке с демиелинизацией, с повышением и вариабельностью ДАД, позволяют предполагать в том числе роль полнокровия корковых вен в развитии юГИБВ. Именно корковые вены обеспечивают комплаенс мозга в диастолу, что в условиях имеющейся при ЦМА повышенной жесткости артерий [14] может приводить к повышению давления в венах с возможностью периваскулярного выпота. Этим может быть объяснена и установленная в некотором смысле «протективная» обратная связь – снижение RD в этой области с увеличением вариабельности САД. Увеличение САД может улучшать венозную циркуляцию при условии, что величины САД у абсолютного числа обследованных больных не превышали верхний предел ауторегуляции кровотока.

Предположение о роли высокой проницаемости вследствие полнокровия корковых вен в развитии юГИБВ переднелобных областей и поддержании повреждения белого вещества у больных с ЦМА и АГ ранее в литературе не обсуждалось. Оно согласуется с экспериментальными данными И.В. Ганнушкиной (1987) о повышении проницаемости на всех участках микроциркуляторного русла при экспериментальной АГ [5]. Понимание механизмов повреждения переднелобной области у больных с ЦМА является крайне важным, поскольку выраженность и характер ее повреждения определяют развитие основных клинических проявлений ЦМА – когнитивных расстройств с нарушением

Таблица 3. Связь показателей суточного профиля АД и диффузии (множественный линейный регрессионный анализ, модели с $R^2 > 0,75$, $p < 0,05$)

Table 3. Relationship between blood pressure (BP) profile according to ambulatory BP monitoring and DTI data (multiple linear regression analysis, models with $R^2 > 0,75$, $p < 0,05$)

Модель: переменные / Model: variables	β	p	R^2
MD в юГИБВ переднелобной области / Mean diffusivity in jWMH anterior frontal lobes:			1,0
ИВ повышенного ДАД за сутки / hypertension load time index of diastolic BP overall	$1,27 \times 10^{-6}$	0,002	
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$3,84 \times 10^{-5}$	0,003	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$1,23 \times 10^{-5}$	0,001	
константа / constant	$7,68 \times 10^{-4}$	0,007	
RD в юГИБВ переднелобной области / Radial diffusivity in jWMH anterior frontal lobes:			0,92
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$9,33 \times 10^{-5}$	0,003	
вариабельность САД за сутки / variability of systolic BP overall	$-2,28 \times 10^{-5}$	0,03	
константа / constant	$6,56 \times 10^{-4}$	0,003	
MD в юГИБВ височно-теменной области / Mean diffusivity in jWMH temporoparietal region:			0,85
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-1,47 \times 10^{-5}$	<0,0005	
ИВ повышенного САД ночью / hypertension load time index of systolic BP during night	$2,93 \times 10^{-6}$	0,049	
величина утреннего подъема САД / magnitude of morning systolic BP surge	$1,98 \times 10^{-5}$	0,004	
скорость утреннего подъема САД / rate of morning systolic BP surge	$-1,64 \times 10^{-4}$	0,001	
константа / constant	$2,01 \times 10^{-3}$	<0,0005	
RD в юГИБВ височно-теменной области / Radial diffusivity in jWMH temporoparietal region:			0,88
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-1,32 \times 10^{-5}$	<0,0005	
ИВ повышенного ДАД днем / hypertension load time index of systolic BP during daytime	$1,66 \times 10^{-6}$	0,037	
величина утреннего подъема САД / magnitude of morning systolic BP surge	$2,78 \times 10^{-5}$	0,0008	
скорость утреннего подъема САД / rate of morning systolic BP surge	$-1,11 \times 10^{-4}$	<0,0005	
константа / constant	$1,63 \times 10^{-3}$	0,001	
MD в задних отделах левой поясной извилины / Mean diffusivity in left posterior cingulate cortex:			0,79
ИВ повышенного САД ночью / hypertension load time index of systolic BP during night	$2,34 \times 10^{-6}$	<0,0005	
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$-2,91 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД днем / variability of diastolic BP during daytime	$2,81 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$2,35 \times 10^{-5}$	<0,0005	
максимальное ДАД ночью / maximum diastolic BP during night	$-8,21 \times 10^{-6}$	<0,0005	
константа / constant	$1,44 \times 10^{-3}$	<0,0005	
RD в задних отделах левой поясной извилины / Radial diffusivity in left posterior cingulate cortex:			0,72
вариабельность ДАД за сутки / variability of diastolic BP overall	$-2,98 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД днем / variability of diastolic BP during daytime	$2,72 \times 10^{-5}$	<0,0005	
вариабельность ДАД ночью / variability of diastolic BP during night	$2,57 \times 10^{-5}$	<0,0005	
величина утреннего подъема ДАД / magnitude of morning diastolic BP surge	$2,23 \times 10^{-6}$	0,002	
константа / constant	$5,65 \times 10^{-4}$	<0,0005	

Примечание: β – регрессионный коэффициент для каждой переменной. Предсказываемое значение зависимой переменной может быть рассчитано через уравнение множественной линейной регрессии: $y = \text{константа} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$

Note: β , regression coefficient for each variable. The predicted value of the dependent variable can be calculated by the multiple linear regression equation: $y = \text{constant} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p$

управляющих функций мозга, лобной диспраксии ходьбы, тазовых расстройств.

Исследованием установлено, что формирование юГИБВ в височно-теменной области также связано с увеличением MD и RD. В соответствии с полученной моделью повышение MD с высокой вероятностью может быть предсказано увеличением ИВ повышенного САД ночью и величиной утреннего подъема САД, что более очевидно свидетельствует о роли срыва реакции ауторегуляции в артериях мозга. В этом случае выявленная в модели обратная «протектив-

ная» зависимость – снижение MD с увеличением максимального ночного ДАД – предположительно может быть отражением поддержания достаточной перфузии в условиях измененной ауторегуляции. С данным объяснением согласуется установленная аналогичная связь для RD – снижение RD, соответствующее большей сохранности миелина, с максимальным ночным ДАД. Косвенно данное объяснение поддерживают результаты исследования A. Siennicki-Lantz и соавт. (2007), установивших связь между ночными падениями ДАД и снижением кровотока в височной и нижнетеменной областях [60]. Схожая связь: увеличение

Таблица 4. Показатели диффузионных метрик в исследуемых областях интереса, имевшие статистически значимую связь с показателями СМАД в моделях множественного линейного регрессионного анализа ($M \pm m$)**Table 4. Diffusion metrics in regions of interest which showed a statistically significant correlation with ABPM in models of multiple linear regression analysis ($M \pm m$)**

Область интереса / Region of interest	Fractional anisotropy	Mean diffusivity	Radial diffusivity	Axial diffusivity
юГИБВ переднелобной области / jWMH anterior frontal lobe	0,1582±0,0431	0,0014±0,0001	0,0013±0,0001	0,0017±0,0001
юГИБВ височно-теменной области / jWMH temporoparietal region	0,1966±0,0887	0,0014±0,0003	0,0013±0,0003	0,0017±0,0003
Задние отделы левой поясной извилины / Left posterior cingulate cortex	0,3329±0,1192	0,0009±0,0002	0,0008±0,0003	0,0013±0,0003

максимального ДАД ночью – снижение MD установлена и для задних отделов левой поясной извилины. Это подтверждает ее неслучайный характер и предполагает единую закономерность для всех областей, показавших данную зависимость. Сохранность задних отделов левой поясной извилины является определяющей для когнитивных и психоэмоциональных расстройств. Ранее исследованиями была показана значимость повреждения микроструктуры задних отделов поясной извилины в развитии нарушений памяти у больных с ЦМА [61, 62]. В исследовании выявлено, что повреждение микроструктуры задних отделов поясной извилины проявлялось увеличением MD и RD, которые имели единые предикторы – вариабельность ДАД днем и ночью и были схожи с таковыми для переднелобной области.

ДАД традиционно связывается с высоким системным сосудистым сопротивлением [63], оно, как правило, игнорируется при подборе антигипертензивной терапии, а диастолическая АГ не диагностируется [64]. О значимости диастолической АГ (ДАД > 90 мм рт. ст.) известно немного. Согласно фрамингемскому исследованию, она более распространена среди молодого населения [65] и имеет меньший риск сосудистых осложнений, чем систолическая и систоло-диастолическая АГ [66]. Ранее проведение СМАД у больных с болезнью Бинсвангера показало более высокий уровень ДАД по сравнению с больными с изолированными лакунами, для которых было более характерным высокое САД [9]. Мы обратили внимание на результаты исследования больных с острым инсультом в бассейне средней мозговой артерии, показавшие, что высокое ДАД при поступлении в стационар является независимым от других факторов предиктором внутрибольничной смертности вследствие отека мозга [67]. Объяснением служило то, что формирование отека мозга зависит от капиллярного давления, а оно, в свою очередь, – от среднего АД.

По мнению авторов, поскольку ДАД в большей степени влияет на среднее АД ($(2 \times \text{ДАД} + \text{САД})/3$), его изначальное повышение и могло определять прогноз злокачественного отека мозга.

Очевидно, что антигипертензивная терапия современными препаратами изменила диапазон ауторегуляции кровотока и, соответственно, выраженность и соотношение ведущих механизмов поражения мозга и сосудов при ЦМА. Наиболее вероятно предположить, что в этих условиях срыв реакции ауторегуляции может происходить при более низких цифрах АД и, в соответствии с особенностями формирования среднего АД, повышение ДАД и его вариабельность будут иметь большую значимость в преодолении данного порога с развитием отека. Наше предположение косвенно подтверждается результатами исследования Т. Tagami и соавт. (2017), показавших влияние снижения диастолического кровотока на состояние микроструктуры, полагая, что это может вызывать преходящую гипоперфузию с дисфункцией нейронов. Авторы предложили использовать данный показатель в качестве гемодинамического маркера повреждения головного мозга [37].

Выявленные закономерности нуждаются в дальнейшем изучении с целью уточнения роли повышения и вариабельности ДАД в поддержании прогрессирующего поражения головного мозга у больных с ЦМА и АГ.

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

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 18-32-00852.

Financing. The study was supported by Russian Foundation for Basic Research № 18-32-00852.

Список литературы

1. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
2. Liu Y., Dong Y.H., Lyu P.Y. et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin Med J* 2018; 131: 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.22606. PMID: 29483399.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID: 20610345.
4. Максудов Г.А., Шмидт Е.В. (ред.) Дисциркуляторная энцефалопатия. Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975.
5. Ганнущкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
6. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества мозга. *Архив патологии* 1992; (2): 33–59.

References

1. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. PMID: 23602162.
2. Liu Y., Dong Y.H., Lyu P.Y. et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment. *Chin Med J* 2018; 131: 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.22606. PMID: 29483399.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID: 20610345.
4. Maksudov G.A., Shmidt E.V. (eds.) [Dyscirculatory encephalopathy. Vascular diseases of the brain]. Moscow: Meditsina, 1975. (In Russ.)
5. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. [Hypertensive encephalopathy]. Moscow: Meditsina, 1987. (In Russ.)
6. Gulevskaya T.S., Lyudkovskaya I.G. [Arterial hypertension and pathology of the white matter of the brain]. *Arkhiv patologii* 1992; 2: 33–59. (In Russ.)

7. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 2009.
8. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кадыков А.С. и др. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал* 1992; (2): 7–13.
9. Кулов Б.Б., Калашникова Л.А. Суточный ритм артериального давления у больных с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. *Неврологический журнал* 2003; 8(3): 14–17.
10. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шапаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
11. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиграфикс, 2006.
12. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. *Терапевтический справочник* 2015; 2: 1–25.
13. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертонии при сосудистой патологии мозга. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; 4(3): 82–87.
14. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертонии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
15. Коновалов Р.Н. Нейровизуализационные аспекты когнитивных нарушений при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
16. Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
17. Левин О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
18. Варакин Ю.Я., Гнедовская Е.В., Андреева О.С. и др. Клинические и патогенетические аспекты кризового течения артериальной гипертонии у пациентов с начальными проявлениями хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014; 8(2): 16–21.
19. Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия: методические рекомендации. М.: РКИ Соверо пресс, 2005.
20. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001; 6(3): 10–19.
21. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертонией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(4): 19–23.
22. Fischer C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965; 15: 774–784. DOI: 10.1212/WNL.15.8.774. PMID: 14315302.
23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. DOI: 10.1007/BF00685305. PMID: 5708546.
24. Kaiser D., Weise G., Möller K. et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 169–183. DOI: 10.1186/s40478-014-0169-8. PMID: 25519173.
25. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001; 56: 921–926. DOI: 10.1212/WNL.56.7.921. PMID: 11294930.
26. Marsh E.B., Gottesman R.F., Hillis A.E. et al. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension. *Stroke* 2014; 46: 1679–1683. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005331. PMID: 24811338.
27. Гераскина Л.А., Машин В.В., Фоныкин А.В. Особенности суточного профиля артериального давления у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертония* 2006; 12(3): 227–231.
28. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1446–1452. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b5204. PMID: 19502993.
29. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 634–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440. PMID: 26101344.
30. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308X. PMID: 20226988.
31. Wardlaw J.M. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2010; 299: 66–71. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.042. PMID: 20850797.
32. Wardlaw J.M., Makin S.J., Valdés Hernández M.C. et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 634–643. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.006.
7. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. [Pathological anatomy of cerebral circulatory disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina, 2009. (In Russ.)
8. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Kadykov A.S. et al. [Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (clinical and morphological study)]. *Neurologicheskii zhurnal* 1992; 2: 7–13. (In Russ.)
9. Kulov B.B., Kalashnikova L.A. [The circadian rhythm of blood pressure in patients with subcortical arteriosclerotic encephalopathy]. *Neurologicheskii zhurnal* 2003; 8(3): 14–17. (In Russ.)
10. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.V. [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)
11. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Arterial hypertension, vascular pathology of the brain and antihypertensive treatment]. Moscow: Mediagraphics, 2006. (In Russ.)
12. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Dyscirculatory encephalopathy. A guide to medical appointment]. *Terapevticheskii spravochnik* 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
13. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. [Actual questions and rational approach to the treatment of arterial hypertension in the vascular pathology of the brain]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2005; 4(3): 82–87. (In Russ.)
14. Geraskina L.A. [Chronic cerebrovascular diseases in arterial hypertension: blood supply to the brain, central hemodynamics and functional vascular reserve: med. sci. diss.]. Moscow, 2008. (In Russ.)
15. Konovalov R.N. [Neurovisualization aspects of cognitive impairment in subcortical arteriosclerotic encephalopathy: med. sci. diss.]. Moscow, 2007. (In Russ.)
16. Maksimova M.Yu. [Small deep (lacunar) cerebral infarcts in arterial hypertension and atherosclerosis: med. sci. diss.]. Moscow, 2002. (In Russ.)
17. Levin O.S. [Clinical-magnetic resonance tomography study of study of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment: med. sci. diss.]. Moscow, 1996. (In Russ.)
18. Varakin Yu.Ya., Gnedovskaya E.V., Andreeva O.S. et al. [Clinical and pathogenetic aspects of the crisis course of arterial hypertension in patients with the initial manifestations of chronic cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2014; 8(2): 16–21. (In Russ.)
19. Yakhno N.N. [Dyscirculatory encephalopathy: guidelines]. Moscow: RKI Sovero press, 2005. (In Russ.)
20. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. [Comparison of clinical and MRI data with discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment]. *Neurologicheskii zhurnal* 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
21. Starchina Yu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. et al. [Cognitive impairment in patients with arterial hypertension]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2008; 108(4): 19–23. (In Russ.)
22. Fischer C.M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965; 15: 774–784. DOI: 10.1212/WNL.15.8.774. PMID: 14315302.
23. Fisher C.M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1–15. DOI: 10.1007/BF00685305. PMID: 5708546.
24. Kaiser D., Weise G., Möller K. et al. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 169–183. DOI: 10.1186/s40478-014-0169-8. PMID: 25519173.
25. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001; 56: 921–926. DOI: 10.1212/WNL.56.7.921. PMID: 11294930.
26. Marsh E.B., Gottesman R.F., Hillis A.E. et al. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension. *Stroke* 2014; 46: 1679–1683. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005331. PMID: 24811338.
27. Geraskina L.A., Mashin V.V., Fonyakin A.V. [Features of the circadian rhythm of blood pressure in patients with hypertensive encephalopathy and chronic heart failure]. *Arterial'naya gipertenziya* 2006; 12(3): 227–231. (In Russ.)
28. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1446–1452. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b5204. PMID: 19502993.
29. Filomena J., Riba-Llena I., Vinyoles E. et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015; 66: 634–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440. PMID: 26101344.
30. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308X. PMID: 20226988.
31. Wardlaw J.M. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 2010; 299: 66–71. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.042. PMID: 20850797.
32. Wardlaw J.M., Makin S.J., Valdés Hernández M.C. et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 634–643. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.09.006.

33. Hainsworth A.H., Fisher M.J. A dysfunctional blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017; 88: 420–421. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003561. PMID: 28031393.
34. Maniega S.M., Chappell F.M., Valdés Hernández M.C. et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 644–656. DOI: 10.1177/0271678X16635657. PMID: 26933133.
35. Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. Эндотелиальная функция и эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2009; 3(2): 4–8.
36. Мчедlishvili Г.И. Функция сосудистых механизмов головного мозга: их роль в регулировании и в патологии мозгового кровообращения. М.: Наука, 1968.
37. Tarumi T., Thomas B.P., Wang C. et al. Ambulatory pulse pressure, brain neuronal fiber integrity, and cerebral blood flow in older adults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 0271678X17745027. DOI: 10.1177/0271678X17745027. PMID: 29219028.
38. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgen* 1987; 149: 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351. PMID: 3496763.
39. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. PMID: 21514249.
40. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PMID: 21514250.
41. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure* 2013; 22: 193–278. DOI: 10.3109/08037051.2013.812549. PMID: 23777479.
42. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошечкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы). М.: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 1996. 44 с.
43. Рагова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. *Consilium Medicum* 2001; 3(13): 56–59.
44. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–1768. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. PMID: 24029863.
45. Leemans A., Jones D.K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn Reson Med* 2009; 61: 1336–1349. DOI: 10.1002/mrm.21890. PMID: 19319973.
46. Kim K.W., MacFall J.R., Payne M.E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 273–280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024. PMID: 18471801.
47. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROG-RESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163. PMID: 16145004
48. Weber R., Weimar C., Blatchford J. et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke* 2012; 43: 2336–2342. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648576. PMID: 22738922.
49. Sachdev P., Wen W., Chen X., Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology* 2007; 68: 214–222. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73. PMID: 17224576.
50. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 171–185. DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x. PMID: 21706175.
51. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke* 2016; 47: 1679–1684. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065. PMID: 27103015.
52. Song S.K., Yoshino J., Le T.Q. et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005; 26: 132–140. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.028. PMID: 15862213.
53. Sun S.W., Liang H.F., Le T.Q. et al. Differential sensitivity of *in vivo* and *ex vivo* diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *Neuroimage* 2006; 32: 1195–1204. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.212. PMID: 16797189.
54. Papma J.M., de Groot M., de Koning I. et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 2836–2851. DOI: 10.1002/hbm.22370. PMID: 24115179.
55. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 25–32. (In Russ.)

альной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 25–32.

56. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 33–39.

57. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2801–2806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. PMID: 21030696.

58. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(2): 20–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26.

59. Schwartz G.L., Bailey K.R., Mosley T. et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007; 49: 1228–1234. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.078691. PMID: 17404188.

60. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmståhl S. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007; 14: 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.

61. Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 104–127. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. PMID: 29753752.

62. Van der Holst H.M., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Microstructural integrity of the cingulum is related to verbal memory performance in elderly with cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neuroimage* 2013; 65: 416–423. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.060. PMID: 23032491.

63. De Simone G., Paganis F. Systolic, diastolic and pulse pressure: pathophysiology. *Ital Heart J* 2001; 2: 359–362. PMID: 19397007.

64. Midha T., Lalchandani A., Nath B. et al. Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *Ind Heart J* 2012; 64: 374–379. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.06.007. PMID: 22929820.

65. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–1127. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC. PMID: 15723980.

66. Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Int Med* 2000; 160: 3301–3306. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3301. PMID: 11088093.

67. Caso V., Agnelli G., Alberti A. et al. High diastolic blood pressure is a risk factor for in-hospital mortality in complete MCA stroke patients. *Neurol Sci* 2012; 33: 545–549. DOI: 10.1007/s10072-011-0767-1. PMID: 21948055.

Поступила 01.11.2018
Принята в печать 13.12.2018

56. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and brain damage for asymptomatic first-time diagnosed arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.)

57. Gons R.A., de Laat K.F., van Norden A.G. et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2801–2806. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597237. PMID: 21030696.

58. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. et al. [Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension]. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(2): 20–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26. (In Russ.)

59. Schwartz G.L., Bailey K.R., Mosley T. et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007; 49: 1228–1234. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.078691. PMID: 17404188.

60. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmståhl S. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007; 14: 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.

61. Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 104–127. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008. PMID: 29753752.

62. Van der Holst H.M., Tuladhar A.M., van Norden A.G. et al. Microstructural integrity of the cingulum is related to verbal memory performance in elderly with cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neuroimage* 2013; 65: 416–423. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.060. PMID: 23032491.

63. De Simone G., Paganis F. Systolic, diastolic and pulse pressure: pathophysiology. *Ital Heart J* 2001; 2: 359–362. PMID: 19397007.

64. Midha T., Lalchandani A., Nath B. et al. Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *Ind Heart J* 2012; 64: 374–379. DOI: 10.1016/j.ihj.2012.06.007. PMID: 22929820.

65. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121–1127. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC. PMID: 15723980.

66. Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K. et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Int Med* 2000; 160: 3301–3306. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3301. PMID: 11088093.

67. Caso V., Agnelli G., Alberti A. et al. High diastolic blood pressure is a risk factor for in-hospital mortality in complete MCA stroke patients. *Neurol Sci* 2012; 33: 545–549. DOI: 10.1007/s10072-011-0767-1. PMID: 21948055.

Received 01.11.2018
Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., зав. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Шамтиева Камила Витальевна — врач-невролог, аспирант 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Гнедовская Елена Владимировна — к.м.н., зам. дир. по научно-организационной работе и развитию, с.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН;

Бердалин Александр Берикович — к.м.н., н.с. лаб. анализа изображения клеточных структур МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Larisa A. Dobrynina, D. Sci. (Med.), Head of the 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Kamila V. Shamtieva, neurologist, PhD student, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elena I. Kremneva, PhD (Med.), senior researcher, Department of neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ludmila A. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher of 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marina V. Krotenkova, D. Sci. (Med.), Head of Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elena V. Gnedovskaya, PhD, Deputy Director for research, organizational work and development, senior researcher of 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Aleksandr B. Beraldin, PhD, researcher, Laboratory of analysis of cell structure imaging, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Интегративные функции ретросплениальной коры: данные анатомии, коннектомики и клеточной электрофизиологии у крыс

О.А. Минеева^{1,2}, Д.В. Безряднов^{1,2}, С.А. Чехов¹, О.Е. Сварник³, К.В. Анохин^{1,4,5}

¹ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

³ФГБНУ «Институт психологии РАН», Москва, Россия; ⁴НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Обзор посвящен интегративным функциям ретросплениальной коры, значительная доля нейронов которой обладает специализацией относительно положения и перемещения организма в пространстве. Разбираются современные данные об анатомии и связях ретросплениальной коры у крыс, а также о поведенческой специализации ее нейронов, обнаруженной с помощью мультиэлектродной регистрации клеточной активности. Паттерн связей ретросплениальной коры позволяет рассматривать ее как своеобразное связующее звено между областями мозга, специфически ответственными за пространственную навигацию, и ассоциативными областями коры, не имеющими пространственной настройки. Этой уникальной особенностью анатомических связей ретросплениальной коры, по-видимому, объясняется присутствие в ней нейронов не только с пространственными, но и с более сложными поведенческими специализациями, которые рассмотрены в данном обзоре. Подобные сложно специализированные клетки, вероятно, должны ассоциировать комбинацию пространственной и непространственной информации, и раскрытие механизмов этой ассоциации может привести к новому пониманию принципов организации когнитивных функций коры головного мозга.

Ключевые слова: ретросплениальная кора, коннектомика, нейронная активность, поведенческая специализация нейронов, пространственная память, интеграция информации.

Адрес для корреспонденции: 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8. ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина». E-mail: o.mineyeva@gmail.com. Минеева О.А.

Для цитирования: Минеева О.А., Безряднов Д.В., Чехов С.А., Сварник О.Е., Анохин К.В. Интегративные функции ретросплениальной коры: данные анатомии, коннектомики и клеточной электрофизиологии у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 47–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.6

Integrative functions of the retrosplenial cortex in rats: anatomy, connectomics, and cellular electrophysiology

Olga A. Mineeva^{1,2}, Dmitrii V. Bezryadnov^{1,2}, Sergey A. Chekhov¹, Olga E. Svarnik³, Konstantin V. Anokhin^{1,4,5}

¹P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia;

³Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ⁴National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia;

⁵M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Current review is focused on the integrative functions of the retrosplenial cortex, which neurons are largely involved in spatial orientation and ambulation of an organism. We discuss anatomy and connectivity of the retrosplenial cortex in rats as well as the most recent findings concerning the behavioral specialization of its neurons observed using multielectrode recordings. Pattern of connections of the retrosplenial cortex allows to consider its interfacing role in linking brain regions specifically involved in spatial navigation and memory with areas of the associative cortex which lack spatial tuning. In this paper, we touch upon that unique anatomical connectivity which is reflected in the peculiar behavioral specialization of the retrosplenial cortex neurons. Complex spatial tuning of retrosplenial neurons is likely to represent the association of spatial and nonspatial information, and provides a clue to principles of information integration in the cerebral cortex.

Keywords: retrosplenial cortex, connectomics, neuronal activity, behavioral specialization of neurons, spatial memory, information integration.

For correspondence: 125315, Moscow, Baltiyskaya ul., 8. P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology. E-mail: o.mineyeva@gmail.com. Mineeva O.A.

For citation: Mineeva O.A., Bezryadnov D.V., Chekhov S.A., Svarnik O.E., Anokhin K.V. Integrative functions of retrosplenial cortex: anatomy, connectomics, and cellular electrophysiology in rats. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 47–54. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.6

Современное направление исследований мозга характеризуется двумя обогащающими друг друга тенденциями. С одной стороны, необычайное развитие в последние годы получают методы исследования и управления деятельностью отдельных нервных клеток в бодрствующем мозге – новые способы мультieleктродной и оптической регистрации активности сотен и тысяч нейронов в поведении и когнитивной деятельности, генетически кодируемые сенсоры электрической, кальциевой и биохимической активности нейронов, методы структурной и функциональной клеточной коннектомики, опто-, хемо- и термогенетические технологии управления активностью избирательных популяций нейронов бодрствующего головного мозга [1–4]. С другой стороны, этот богатый арсенал аналитических клеточных и молекулярных технологий получает распространение в исследовании все более и более высокоорганизованных свойств нервной системы. Последнее можно проследить, в частности, по эволюции тем Нобелевских премий, шедших в изучении головного мозга от принципов организации моторных и сенсорных функций к таким комплексным способностям мозга, как пространственная ориентация и пространственная память [5–7].

Расшифровку нейрональных механизмов пространственной навигации, в явном виде использующих иерархическое взаимодействие сложно специализированных нервных клеток, не случайно сравнивают с попыткой найти универсальный ключ для объяснения механизмов высших когнитивных функций и интегрированной работы целого мозга. Фундаментальные принципы обеспечения мозгом пространственной ориентации и памяти были раскрыты как раз с помощью тонких методов клеточной электрофизиологии, примененных к моделям пространственного поведения животных, главным образом крыс. Именно за счет синхронизации активности отдельных нейронов разных структур головного мозга с четко выделяемыми дискретными фрагментами поведения и контролируемыми параметрами пространства в экспериментах на животных удалось открыть различные типы пространственно настроенных клеток головного мозга: «клетки места» (КМ) в гиппокампе [8], «клетки направления головы» (КНГ) в разных областях мозга [9] и «клетки координатной решетки» и «клетки границ» в медиальной энторинальной коре [10]. Эти данные электрофизиологии, полученные в мозге грызунов, открыли доступ к общим принципам кодирования пространственной информации – настройке специализированных нейронов и структуре их сетей. Сравнительные исследования нервной системы обеспечения навигации расширили эти принципы с мозга животных на нервную систему человека, а изучение активности этих систем здорового и поврежденного мозга людей расширило понимание функции областей и структур, активных при навигации, в частности в автобиографической памяти и мысленном моделировании будущего [11].

Мы можем принять эту модель успешного использования аналитических клеточных подходов к изучению высших когнитивных функций мозга, чтобы задаться вопросом о перспективах дальнейшего продвижения по этому пути –

в направлении изучения функций других интегративных структур головного мозга. Следующей высокоорганизованной структурой, привлекающей внимание в системе пространственной навигации и памяти, является ретроспленальная область коры (РСК) больших полушарий головного мозга.

Структуры мозга, содержащие пространственно специализированные клетки, можно представить в виде иерархической ассоциативной архитектуры с гиппокампом на вершине и с энторинальной корой на уровне ниже [12]. Среди многочисленных и разнообразных входов в энторинальную кору [13] своей специализацией к кодированию пространственной информации выделяется РСК. Разрушение РСК показало принадлежность этой структуры к кодированию памяти в пространственных задачах с выраженными аллоцентричными [14–16] и эгоцентричными компонентами [17, 18]. Помимо связей с медиальной энторинальной корой РСК имеет также связи с парагиппокампальной извилиной и с множеством других кортикальных и субкортикальных областей. Поэтому расположение и паттерн связей РСК позволяет рассматривать ее как своеобразное связующее звено между областями мозга, специфически ответственными за пространственную память, и ассоциативными областями коры, не имеющими преимущественной пространственной специализации [19]. Возможно, именно этой специфической особенностью анатомических связей РСК может объясняться то, что в ней обнаруживаются нейроны не только с пространственными, но и с более сложными поведенческими специализациями, которые будут отдельно рассмотрены в данном обзоре. Подобные сложно специализированные клетки, вероятно, должны ассоциировать комбинации определенных типов информации, а раскрытие механизмов такой ассоциации может привести новое в понимание устройства высокоорганизованных когнитивных функций человека.

Безусловно, необходимый для этого переход от поведенческой и когнитивной специализации отдельных нейронов в мозге животных к интерпретации данных об активности целых структур мозга у человека остается затрудненным из-за низкого разрешения метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Тем не менее с помощью фМРТ было подтверждено отношение активации областей РСК к аллоцентрической и эгоцентрической навигации у людей, специфичность РСК к кодированию фрагментов пространства и его конкретных атрибутов, а также отношение активации РСК к воспроизведению эпизодической памяти [11, 20]. Это дополняют и данные о повреждении РСК. Травмы, затрагивающие РСК, действительно нарушают ориентацию в пространстве и автобиографическую память [11, 21]. Кроме того, по невыясненным пока причинам именно РСК наряду с гиппокампом находится среди первых структур мозга, в которых развиваются нарушения при болезни Альцгеймера [22–30]. Все это обуславливает не только фундаментальную, но и медицинскую значимость раскрытия тонких интегративных функций РСК. Однако дальнейшее развитие этих исследований на людях пока возможно только с существенным усовершенствованием технологий МРТ – увеличение разрешения полу-

чаемых изображений томограммы и создание мобильных МРТ-установок, позволяющих человеку активно исследовать окружающее физическое пространство. Однако даже этот технологический прогресс не позволит подойти к интегративным процессам в отдельных корковых нейронах и изучить причины и механизмы нарушения организации функциональных сетей мозга при нейродегенерации РСК и гиппокампа.

Поэтому для понимания сложной обработки и интеграции пространственной информации в РСК в нашем обзоре сконцентрированы сведения об анатомии и коннектомике этой области коры головного мозга у крыс и данные об электрофизиологической регистрации активности отдельных нейронов РСК в контексте поведения животных, прежде всего навигационного. Обсуждаемые данные свидетельствуют об особой и, возможно, уникальной роли РСК в интеграции пространственной и непространственной информации.

Анатомия РСК и ее связи

РСК является медиальной областью неокортекса крыс, имеющей протяженность около 8 мм (bregma – 1,73 – bregma – 9,36). Анатомически она разделена на гранулярную (гРСК) и агранулярную РСК (аРСК) [31]. гРСК, или

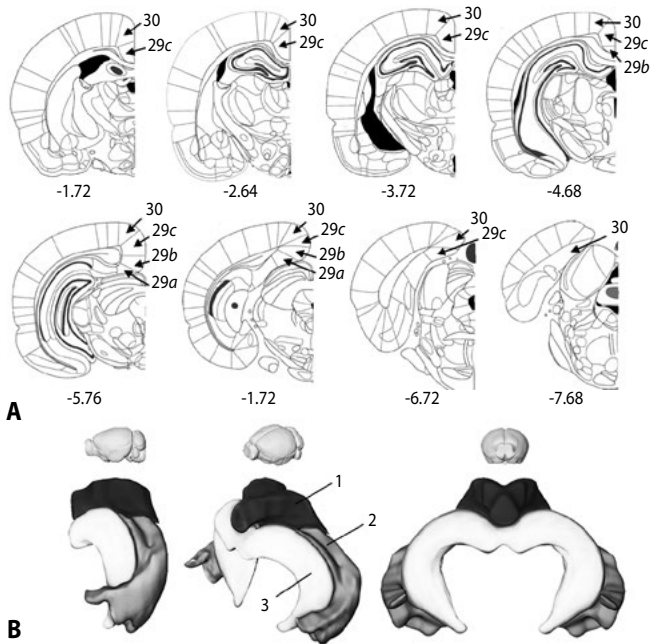


Рис. 1. Относительное расположение РСК и ее областей.
А – схема анатомических границ на фронтальных срезах мозга крысы (по [29] с изменениями). Координаты указаны по брегме, мм; В – расположение областей РСК (1) относительно парагиппокампальной извилины (2) и гиппокампальной формации (3). Слева направо: латеральный, промежуточный и фронтальный виды. Угол поворота структур соответствует положению мозга сверху. Трехмерные реконструкции получены с помощью программы «BrainExplorer 2», использующей атлас мозга мыши [33]

Fig. 1. Location of the retrosplenial cortex and its regions in the brain.
A, anatomical boundaries on frontal sections of the rat brain (modified from [29]). Coordinates are relative to bregma, mm. B, location of the retrosplenial cortex subdivisions (1) in relation to parahippocampal gyrus (2) and hippocampal formation (3). Left to right: lateral, intermediate and frontal view. The relative angle of the structures corresponds to the orientation of the brain on the picture above. 3D reconstructions were obtained using «BrainExplorer 2» and the mouse brain atlas [33]

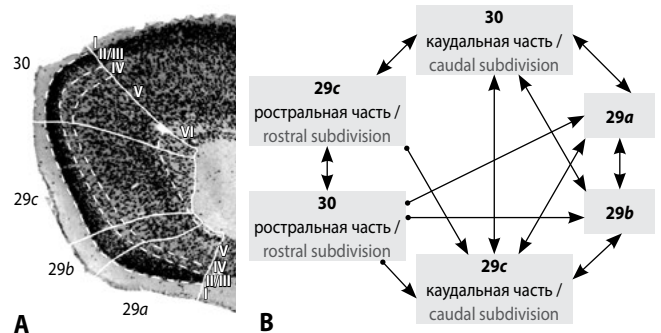


Рис. 2. Анатомия и внутренние связи областей РСК.
А – иммуногистохимическая окраска белка NeuN. Границы областей и слоев обозначены белыми линиями (по [35] с изменениями); В – схема внутренних связей областей РСК

Fig. 2. Anatomy and internal connectivity of different areas of retrosplenial cortex.

A, brain section immunohistochemically stained for NeuN protein. Area boundaries are indicated with white lines (modified from [35]). B, internal connections within the retrosplenial cortex. Areas 29c and 30 are subdivided into rostral and caudal subdivisions

поле 29, включает области *a*, *b* и *c*, а РСК представлена единым регионом, который иногда обозначают как поле 30 (рис. 1А) [32]. На каудальных уровнях корональных срезов мозга крыс РСК является непосредственным продолжением гиппокампа, а именно, регион СА1 переходит в дорсальный субикулум, затем – в области гРСК (*a*, *b* и *c*) и, наконец, в аРСК. Расположение РСК относительно гиппокампа и парагиппокампа показано на рис. 1В.

Морфология отдельных областей РСК изменяется постепенно, при этом области, близкие к гиппокамп, имеют большее анатомическое сходство с парагиппокампальной извилиной, а области дистальнее – меньше. Яркая морфологическая особенность всех областей РСК – выраженный второй слой, содержащий плотно упакованные тела небольших пирамидных нейронов (рис. 2А) [34].

Индивидуальные регионы РСК (области гРСК, *a*, *b* и *c*) взаимодействуют друг с другом за счет большого числа внутренних связей (рис. 2В) [35, 36]. Комиссуральные связи отдельных областей РСК оканчиваются в соответствующих областях РСК противоположной полушария [37].

Обобщая, можно сказать, что внутренняя связанность РСК высока за счет множества реципрокных внутренних проекций и может быть описана как тесная связь всех ее областей. Исключение составляет отдельный регион – роstralная часть области гРСК 29с, проекции которой в соседние области гранулярной коры однонаправленные. Такая высокая реципрокность внутренних связей позволяет предположить, что специфические функции РСК должны являться продуктом координированной деятельности множества ее областей [35].

Внешние связи РСК указывают на ее принадлежность к системе структур, обрабатывающих пространственную информацию. Обобщенная схема связей представлена на рис. 3. РСК реципрокно связана с дорсомедиальными областями коры больших полушарий, передним ядром таламуса и гиппокампом. гРСК и аРСК различаются своими внешними связями: гРСК имеет больше связей с лимбическими регионами и передним ядром таламуса, а аРСК – с парагиппо-

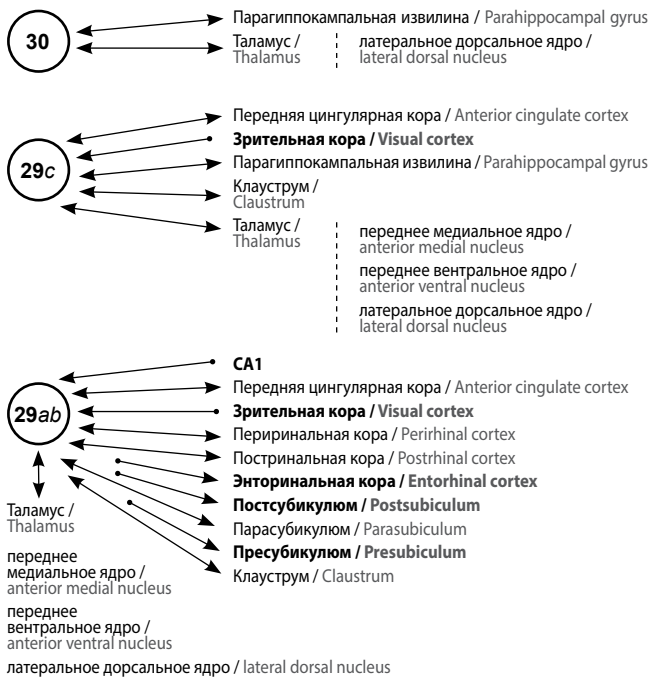


Рис. 3. Схема внешних связей областей РСК.
Реципрокные связи обозначены двунаправленными стрелками, нереципрокные связи – однонаправленными стрелками, соответствующие им структуры выделены жирным шрифтом

Fig. 3. External connections of the retrosplenial cortex.
Reciprocal connections are indicated using bidirectional arrows, non-reciprocal connections are indicated with unidirectional arrows, the corresponding structures are in bold font

камповальной извилиной, постериорной париетальной корой и зрительной корой [19]. Наиболее подробно исследованы связи с парагиппокамповальной извилиной и с гиппокампом.

Все упомянутые области РСК посылают прямые проекции во все области парагиппокамповальной извилины – пресубикулюм, парасубикулюм, медиальную и латеральную энторинальную, периринальную и постринальную кору [31]. Среди всех проекций гРСК 29a и 29b к парагиппокамповальной извилине реципрокными являются только связи с пресубикулюмом [38] и с энторинальной корой [39]. Все связи гРСК 29c и аРСК с разными областями парагиппокамповальной извилины – реципрокны. Таким образом, проекции только двух областей РСК к парагиппокамповальной извилине – гРСК 29a и 29b, идущие к парасубикулюму, периринальной и постринальной коре, не имеют обратных связей.

Связи РСК с другими отделами гиппокамповальной формации представляются более однородными. Все регионы гРСК посылают проекции к субикулюму [38, 40], который является единственной описанной на сегодняшний день исходящей проекцией РСК к гиппокамповальной формации [31]. Субикулюм посылает обратные проекции и в гРСК [39, 41], и в аРСК [42, 43]. Единственная обратная проекция от собственно гиппокампа (*hippocampus proper*) идет от септальной части CA1 к областям гРСК [37, 39, 41]. Дополнительно известно, что CA1 и субикулюм посылают к гРСК и возбуждающие, и тормозные волокна [39].

Приведенные сходства в паттернах связей у разных областей РСК говорят о том, что эти области, первоначально выделенные по анатомическим критериям, могут выпол-

нять схожие функции. Тем не менее некоторые из областей отличаются своими внутренними или внешними связями, что может быть основой и их функциональных отличий. Например, при рассмотрении внутренних связей обращает на себя внимание область гРСК 29c, имеющая меньше реципрокных связей. По однонаправленности внешних связей с парагиппокамповальной извилиной выделяются области гРСК 29a и 29b, а по связям с гиппокампом – также гранулярная кора, единственная имеющая вход из CA1. Интерпретация подобных различий осложнена тем, что в большинстве работ по коннектомике не выделяют типы нейронов, образующие связи. В то же время наиболее детальные сведения о специализации накапливаются в электрофизиологических исследованиях, о которых пойдет речь дальше. Как и для других областей мозга, данные о связях и специализациях нейронов РСК получены разными методами, что затрудняет их сопоставление. Возможно, что в дальнейшем взаимное влияние специализаций нейронов РСК и специализации клеток других областей будет возможно оценить или за счет нового подхода, объединяющего коннектомику и клеточную электрофизиологию, или за счет замены коннектомики значительно усовершенствованным методом мультиэлектродной регистрации (например, технология «нейропиксель» [44]).

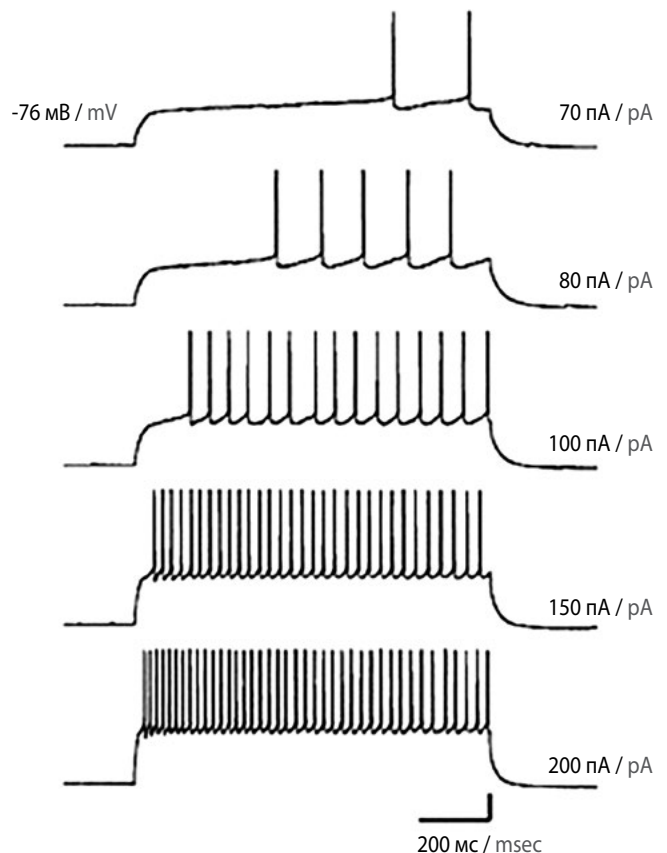


Рис. 4. «Отложенная активация» части пирамидных клеток II и III слоев РСК.
Ответ клетки с потенциалом покоя -76 мВ на инъекцию подпорогового тока. Величина инъектированного тока указана в конце каждой записи (по [47] с изменениями)

Fig. 4. "Delayed activation" of the portion of the retrosplenial cortex cells in layers II and III.
Responses of the cell with resting potential of -76 mV injections of subthreshold current. The magnitude of the injected current is indicated at the end of each recording (modified from [47])

Электрофизиологические особенности нейронов РСК

Понимание функций РСК и специфики ее вовлечения в кодирование информации о пространстве может быть получено из изучения электрофизиологических свойств и поведенческой специализации ее нейронов.

Прежде всего необходимо отметить, что часть нейронов РСК имеет выраженные электрофизиологические особенности эндогенного характера. На переживающих срезах РСК активность большинства пирамидных нейронов второго слоя и некоторых пирамидных нейронов третьего слоя характеризуется «отложенной активацией» [47]. Она проявляется в том, что инъекция надпороговых деполярирующих токов приводит к возбуждению, за которым после задержки длительностью более 500 мс следуют залпы потенциалов действия (рис. 4). Увеличение интенсивности тока приводит к укорочению задержки и увеличению частоты разрядов. Подобный паттерн отложенной активации обычно не наблюдается у пирамидных нейронов в остальном неокортексе, за исключением пирамидных нейронов периринальной коры [45–47]. К возможным особенностям нейрональной пластичности, эксплуатирующим такую задержанную активность, могут относиться более длительное интегрирование дендритных входов и продолжительное или отсроченное ассоциативное обучение. Однако связь такого типа активации с определенной поведенческой или когнитивной специализацией нейронов или сложностью этой специализации пока не прослежена.

Связь активности нейронов РСК с кодированием пространственной информации

Немногочисленные, по сравнению с гиппокампом, электрофизиологические исследования активности нейронов РСК в поведении позволяют выявить новые и пока недостаточно охарактеризованные закономерности сложных и разнообразных специализаций нейронов этой области коры головного мозга.

Существенная доля нейронов РСК кодирует свойства пространства и может участвовать в навигации. Например, классические КНГ найдены в большинстве работ, исследующих пространственную селективность нейронов РСК [48–51]. Часть этих клеток по своей активности не отличалась от КНГ из других областей мозга [9, 52], т.е. имела единственный пик активации в одном направлении в пространстве и почти нулевой фоновый уровень разрядов. КНГ составляют 6–10% всех нейронов, записанных в РСК, и их пропорция в гРСК и аРСК одинакова [49, 52, 53]. Однако эти клетки относятся к части системы эгоцентрической навигации, которая опирается преимущественно на внутренние стимулы и использует информацию от внешних сенсорных входов лишь для коррекции накапливающейся ошибки. Например, большинство КНГ, записанных в комнате с выраженными ориентирами, не изменяли своего предпочтительного направления после существенных манипуляций с дистантными стимулами [50]. Это отличает КНГ в РСК от классических клеток этого типа [9], поскольку те меняют свое предпочтительное направление вслед за изменением дистантного стимула. Интересно, что в работе [50] были также обнаружены и классические клетки, меняющие свое направление вслед за ориентиром, и клетки со смешанным ответом. Такая неоднородность уникальна для системы «внутреннего компаса» и, вероятно, является отражением конвергенции различных систем навигации на нейронах РСК.

Еще одна нейрональная специализация, похожая на КНГ, была недавно обнаружена в РСК, но не в таламусе или постсубикулуме [52]. Клетки этого типа специализовались не к одному, а к двум направлениям в пространстве. Эти ориентации были противоположны и ассоциированы с локальными ориентирами, в противоположность независимому постоянному глобальному направлению классических КНГ. В дополнение, локальные ориентиры были заданы запаховыми стимулами, а значит, для подобной специализации может использоваться не одна модальность и не только информация из зрительной коры. Двухнаправленные клетки встречались в двух вариантах, различающихся симметрией репрезентации и электрофизиологическими параметрами. Доля этих двухнаправленных клеток, вероятно, более сложная по специализации, чем классические КНГ, в РСК была сопоставима с долей КНГ – 11%.

Принципиально другой тип специализации, характерный в первую очередь для гиппокампа, – КМ. Примерно 20% клеток РСК увеличивают частоту разрядов в конкретном месте пространства [51, 54] – свойство, соответствующее концепции «поля места». Эти КМ РСК отличались от классических КМ гиппокампа по нескольким параметрам. Во-первых, точность полей места в РСК, определенная как отношение между частотой спайков внутри и вне поля места, – примерно в 5 раз ниже, чем в гиппокампе [54]. Это отличие КМ РСК в большей степени связано с усиленными фоновыми разрядами, чем с уменьшенными разрядами внутри КМ [51, 54]. Во-вторых, разряды в точных полях места, обуславливающих пространственную специфичность гиппокампальных КМ, могут модулироваться различными факторами. КМ РСК вместо этого имеют относительную и менее специфичную пространственную принадлежность и лишь инерционно модулируются различными аспектами движения, такими как угловая скорость [48] и направление головы [51]. В-третьих, КМ гиппокампа показывают стабильные поля места, начиная с первого обследования [55], в то время как доля нейронов РСК со свойствами КМ увеличивается по мере обучения на протяжении нескольких дней [54]. Упомянутые различия показывают, что в отличие от КНГ специализация, в точности соответствующая классическим КМ, не найдена в РСК.

КМ РСК способны кодировать сегменты пространства [53]. Разделение пройденного в крестообразном лабиринте пути на сегменты различного масштаба кодируется с помощью повторяющегося паттерна активности клеток. Более того, симметрия подобных паттернов активности относительно точек пространства автоматически обеспечивала механизм кодирования новой метрики пространства – расстояния. Эти результаты оказались переносимы с крестообразного лабиринта на круглый, что дополнительно подтверждало модуляцию активности клеток РСК локальными свойствами пространства, а не вариациями угловой скорости или сменой локомоторных актов. Таким образом, для клеток уже двух специализаций – КНГ и КМ РСК описано несение положения животного и с локальными (направлениями в границах лабиринта), и с дистантными ориентирами (направлениями в границах всего экспериментального помещения).

Другой тип специализации клеток РСК – поворот-селективные клетки, которые увеличивают частоту спайков при повороте туловища животного вправо или влево [48]. Эти клетки составляли примерно половину от всех записанных клеток РСК и, по-видимому, непосредственно вовлечены

в процесс обработки эгоцентрической информации. Активность половины «клеток поворота» (20% всех записанных клеток) модулировалась также по мере продвижения животного по пути, при этом некоторые из них разряжались больше при первом повороте и меньше – при втором повороте в ту же сторону.

В РСК были также записаны клетки, которые при отсутствии соответствующих контролей можно было ошибочно отнести к КМ. Это клетки, активность которых коррелировала только с продвижением по треку и не изменялась в ответ на перемещение лабиринта внутри комнаты относительно дистантных ключей. Их доля составляла более половины записанных нейронов РСК [48]. Такая независимость от дистантных ориентиров еще больше акцентирует роль РСК в эгоцентрической навигации.

Хотя выше было представлено достаточно подробное описание различных типов клеток РСК, в целом эти сведения еще только начинают накапливаться и содержат немало противоречий.

В частности, подобные противоречия касаются КНГ. Так, некоторые авторы не выявили специализации нейронов РСК к направлению в пространстве [54]. Несогласованность этих данных в сравнении с другими работами [49, 51] была объяснена записью в них активности нейронов из более ростральных участков РСК и различием связей у ростральной и дорсальной РСК. Такого рода несоответствия могут объясняться также различиями в поведенческих задачах, делающих выявление некоторых специализаций более вероятным. Например, модуляция КНГ угловой скоростью зарегистрирована у 46% клеток РСК крысы в W-образном лабиринте [48] и только у 2 из 120 клеток в работе, где запись проводилась у животного, находящегося в небольшом цилиндре диаметром 74 см [51].

Аналогичные неясности существуют и в отношении данных по КМ РСК. Так, хотя в более ранних работах обнаружено, что доля клеток РСК, обладающих полями места, достигала 20% при записи в цилиндрическом лабиринте [51] или крестообразном лабиринте [54], запись активности нейронов РСК крысы в W-образном лабиринте не выявила клеток с обособленными полями места [48]. Несовпадения в этих наблюдениях, вероятнее всего, связаны с методом определения КМ среди нейронов с разнобразной пространственной специализацией. Как уже упоминалось, условные КМ РСК значительно отличались по своим специализациям от классических КМ в гиппокампе. Так, поля места этих клеток в одной из работ имели столь необычную форму и расположение, что это делало их похожими на КНГ с очень грубой настройкой [51]. В другой работе большинство из полей места занимали весь рукав крестообразного лабиринта [54], что тоже необычно для полей места у клеток гиппокампа. Исследование, которое дифференцировало клетки с активностью, зависимой от пройденного расстояния и направления в лабиринте (эгоцентрическая навигация), от клеток, пространственная активность которых была связана с дистантными ориентирами (аллоцентрическая навигация), обнаружило распространенность в РСК первых и недостаток вторых [48]. Однако отсутствие

классических КМ в этой работе не означало недостаточную выраженность аллоцентрического кодирования в РСК. Когда были сопоставлены профили частоты импульсов всех записанных нейронов в двух идентичных лабиринтах, расположенных в разных частях одной комнаты, выяснилось, что в совокупности клетки РСК были способны дифференцировать эти два местоположения. Если же анализ ограничивался исключительно клетками с полями места, то такой дифференциации не наблюдалось [42]. Таким образом, аллоцентрическое кодирование в РСК может основываться на других, пока еще не установленных популяционных принципах, чем в гиппокампе.

В пользу этого предположения свидетельствует то, что профили популяционной активности нейронов РСК клеток были значительно более схожими, когда крысу помещали в одно место дважды, чем когда животное помещали в одинаковые лабиринты, расположенные в разных частях одного экспериментального помещения [48]. Коэффициенты корреляции для повторного помещения в один лабиринт в одном месте для клеток РСК и клеток области CA1 были похожи, что указывает на существование аллоцентрической репрезентации в РСК. Примечательно, что описанная выше специфичность относительно места в комнате была характерна для более чем 70% проанализированных клеток РСК. Это указывает на то, что большинство нейронов РСК вовлечены в аллоцентрическую репрезентацию, но это не отражается на четкости формы полей места этих клеток.

В совокупности приведенные данные свидетельствуют, что в отличие от классических КНГ, электрофизиологические характеристики которых в РСК, скорее всего, похожи на клетки этой же специализации в других областях мозга, свойства условных КМ в РСК заметно отличаются от свойств классических КМ в гиппокампе. Возможно, дальнейшее исследование механизмов пространственного кодирования в РСК приведет к выделению нового типа ее клеток, которые пока что приходится называть КМ. Не исключено также, что в будущем и остальные выявленные специализации клеток РСК, характеризующиеся специфическими особенностями связи их активности с поведением, тоже подвергнутся рекатегоризации в соответствии с уникальными когнитивными функциями данного отдела коры в интеграции пространственной и непространственной информации.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Финансирование. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 16-15-00294, РФФИ № 14-15-00685, РФФИ № 17-15-01426, РФФИ № 17-29-01037, РФФИ № 15-29-01305, Минобрнауки России 11.G34.31.0071 и Госзадания № 0159-2018-0002.

Funding. The study was supported by grants № 16-15-00294, № 14-15-00685, and № 17-15-01426 from Russian Science Foundation, grants № 17-29-01037 and № 15-29-01305 from Russian Foundation for Basic Research, grant № 11.G34.31.0071 from Russian Ministry of Education and Science, and State Assignment № 0159-2018-0002.

Список литературы / References

1. Alivisatos A.P., Andrews A.M., Boyden E.S. et al. Nanotools for neuroscience and brain activity mapping. *ACS Publications* 2013; 7: 1850–1866. DOI: 10.1021/nn4012847. PMID: 23514423.
2. Kim C.K., Adhikari A., Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 222–235. DOI: 10.1038/nrn.2017.15. PMID: 28303019.
3. Luo L., Callaway E.M., Svoboda K. Genetic dissection of neural circuits: a decade of progress. *Neuron* 2018; 98: 256–281. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.004. PMID: 29772206.
4. Rivnay J., Wang H., Fenno L. et al. Next-generation probes, particles, and proteins for neural interfacing. *Sci Adv* 2017; 3: P. e1601649. DOI: 10.1126/sciadv.1601649. PMID: 28630894.
5. Kandel E. A place and a grid in the sun. *Cell* 2014; 159: 1239–1242. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.033. PMID: 25480286.
6. Langmoen I.A., Apuzzo M.L. The brain on itself: nobel laureates and the history of fundamental nervous system function. *Neurosurgery* 2007; 61: 891–908. DOI: 10.1227/01.neu.0000303185.49555.a9. PMID: 18091266.
7. Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 487–497. DOI: 10.1038/nrn3962. PMID: 26152865.
8. O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34: 171–175. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1). PMID: 5124915.
9. Taube J.S., Muller R.U., Ranck J.B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 1990; 10: 420–435. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-02-00420.1990>. PMID: 2303851.
10. Hafting T., Fyhn M., Molden S. et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005; 436: 801–806. DOI: 10.1038/nature03721. PMID: 15965463.
11. Mitchell A.S., Czajkowski R., Zhang N. et al. Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain Neurosci Adv* 2018; 2: 2398212818757098. DOI: <https://doi.org/10.1177/2398212818757098>. PMID: 30221204.
12. Lavenex P., Amaral D.G. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 2000; 10: 420–430. DOI: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5. PMID: 10985281.
13. Seward T.V., Seward M.A. Input and output stations of the entorhinal cortex: superficial vs. deep layers or lateral vs. medial divisions? *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42: 243–251. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00175-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00175-9). PMID: 12791442.
14. Harker K.T., Whishaw I.Q. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus* 2004; 14: 224–231. DOI: 10.1002/hipo.10159. PMID: 15098727.
15. Pothuizen H.H.J., Davies M., Aggleton J.P., Vann S.D. Effects of selective granular retrosplenial cortex lesions on spatial working memory in rats. *Behav Brain Res* 2010; 208: 566–575. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.001. PMID: 20074589.
16. Vann S.D., Aggleton J.P. Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behav Neurosci* 2002; 116: 85–94. DOI: DOI: 10.1037//0735-7044.116.1.85. PMID: 11895186.
17. Cooper B.G., Mizumori S.J. Retrosplenial cortex inactivation selectively impairs navigation in darkness. *Neuroreport* 1999; 10: 625–630. PMID: 10208601.
18. Elduayen C., Save E. The retrosplenial cortex is necessary for path integration in the dark. *Behav Brain Res* 2014; 272: 303–307. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.009. PMID: 25026093.
19. Miller A.M.P., Vedder L.C., Law L.M., Smith D.M. Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 586. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00586. PMID: 25140141.
20. Epstein R.A., Patai E.Z., Julian J.B., Spiers H.J. The cognitive map in humans: spatial navigation and beyond. *Nat Neurosci* 2017; 20: 1504–1513. DOI: 10.1038/nn.4656. PMID: 29073650.
21. Epstein R.A. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 388–396. DOI: 10.1016/j.tics.2008.07.004. PMID: 18760955.
22. An Y., Varma V.R., Varma S. et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14: 318–329. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.011. PMID: 29055815.
23. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85–94. DOI: 10.1002/ana.410420114. PMID: 9225689.
24. Nestor P.J., Fryer T.D., Ikeda M., Hodges J.R. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2663–2667. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x>. PMID: 14622168.
25. Pengas G., Hodges J.R., Watson P., Nestor P.J. Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 25–33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.014. PMID: 18455838.
26. Pengas G., Williams G.B., Acosta-Cabrero J. et al. The relationship of topographical memory performance to regional neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2012; 4: 17. DOI: 10.3389/fnagi.2012.00017. PMID: 22783190.
27. Teipel S., Grothe M.J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Does posterior cingulate hypometabolism result from disconnection or local pathology across preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 526–536. DOI: 10.1007/s00259-015-3222-3. PMID: 26555082.
28. Tu S., Wong S., Hodges J.R. et al. Lost in spatial translation – A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2015; 67: 83–94. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.03.016. PMID: 25913063.
29. Villain N., Desgranges B., Viader F. et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008; 28: 6174–6181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1392-08.2008. PMID: 18550759.
30. Yasuno F., Kazui H., Yamamoto A. et al. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2145–2152. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006. PMID: 25862421.
31. Sugar J., Witter M.P., van Strien N.M., Cappaert N.L. The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Front Neuroinformatics* 2011; 5: 7. DOI: 10.3389/fninf.2011.00007. PMID: 21847380.
32. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* in Stereotaxic Coordinates. London: Elsevier, 2007.
33. Lau C., Ng L., Thompson C. et al. Exploration and visualization of gene expression with neuroanatomy in the adult mouse brain. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 153. DOI: 10.1186/1471-2105-9-153. PMID: 18366675.
34. Wyss J.M., Van Groen T., Sripanidkulchai K. Dendritic bundling in layer I of granular retrosplenial cortex: intracellular labeling and selectivity of innervation. *J Comp Neurol* 1990; 295: 33–42. DOI: 10.1002/cne.902950104. PMID: 2341634.
35. Jones B.F., Groenewegen H.J., Witter M.P. Intrinsic connections of the cingulate cortex in the rat suggest the existence of multiple functionally segregated networks. *Neuroscience* 2005; 133: 193–207. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.063. PMID: 15893643.
36. Shibata H., Honda Y., Sasaki H., Naito J. Organization of intrinsic connections of the retrosplenial cortex in the rat. *Anat Sci Int* 2009; 84: 280–292. DOI: 10.1007/s12565-009-0035-0. PMID: 19322631.
37. Van Groen T., Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J Comp Neurol* 2003; 463: 249–263. DOI: 10.1002/cne.10757. PMID: 12820159.
38. Van Groen T., Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular a cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 300: 593–606. DOI: 10.1002/cne.903000412. PMID: 2273095.
39. Miyashita T., Rockland K.S. GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 1193–1204. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05745.x. PMID: 17767498.
40. Shibata H. Terminal distribution of projections from the retrosplenial area to the retrohippocampal region in the rat, as studied by anterograde transport of biotinylated dextran amine. *Neurosci Res* 1994; 20: 331–336. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90055-8). PMID: 7532841.
41. Naber P.A., Witter M.P. Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: a double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 1998; 393: 284–297. PMID: 9548550.
42. Köhler C. Intrinsic projections of the retrohippocampal region in the rat brain. I. The subicular complex. *J Comp Neurol* 1985; 236: 504–522. DOI: 10.1002/cne.902360407. PMID: 3902916.
43. Vög B.A., Miller M.W. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J Comp Neurol* 1983; 216: 192–210. DOI: 10.1002/cne.902160207. PMID: 6863602.
44. Jun J.J., Steinmetz N.A., Siegle J.H. et al. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature* 2017; 551: 232–236. DOI: 10.1038/nature24636. PMID: 29120427.
45. Beggs J.M., Moyer J.R., McGann J.P., Brown T.H. Prolonged synaptic integration in perirhinal cortical neurons. *J Neurophysiol* 2000; 83: 3294–3298. DOI: 10.1152/jn.2000.83.6.3294. PMID: 10848549.
46. McGann J.P., Moyer J.R., Brown T.H. Predominance of late-spiking neurons in layer VI of rat perirhinal cortex. *J Neurosci* 2001; 21: 4969–4976. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-14-04969.2001>. PMID: 11438572.
47. Kurotani T., Miyashita T., Wintzer M. et al. Pyramidal neurons in the superficial layers of rat retrosplenial cortex exhibit a late-spiking firing property. *Brain Struct Funct* 2013; 218: 239–254. DOI: 10.1007/s00429-012-0398-1. PMID: 22383041.
48. Alexander A.S., Nitz D.A. Retrosplenial cortex maps the conjunction of internal and external spaces. *Nat Neurosci* 2015; 18: 1143–1151. DOI: 10.1038/nn.4058. PMID: 26147532.
49. Chen L.L., Lin L.H., Green E.J. et al. Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp Brain Res* 1994; 101: 8–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00243212>. PMID: 7843305.

50. Chen L.L., Lin L.H., Barnes C.A., McNaughton B.L. Head-direction cells in the rat posterior cortex. II. Contributions of visual and ideothetic information to the directional firing. *Exp Brain Res* 1994; 101: 24–34. DOI: 10.1007/BF00243213. PMID: 7843299.
51. Cho J., Sharp P.E. Head direction, place, and movement correlates for cells in the rat retrosplenial cortex. *Behav Neurosci* 2001; 115: 3–25. PMID: 11256450.
52. Jacob P.-Y., Casali G., Spieser L. et al. An independent, landmark-dominant head-direction signal in dysgranular retrosplenial cortex. *Nat Neurosci* 2017; 20: 173–175. DOI: 10.1038/nn.4465. PMID: 27991898.
53. Alexander A.S., Nitz D.A. Spatially periodic activation patterns of retro-

- splenial cortex encode route sub-spaces and distance traveled. *Curr Biol* 2017; 27: 1551–1560.e4. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.036. PMID: 28528904.
54. Smith D.M., Barredo J., Mizumori S.J.Y. Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus* 2012; 22: 1121–1133. DOI: 10.1002/hipo.20958. PMID: 21630374.
55. Navratilova Z., Hoang L.T., Schwindel C.D. et al. Experience-dependent firing rate remapping generates directional selectivity in hippocampal place cells. *Front Neural Circuits* 2012; 6: 6. DOI: 10.3389/fncir.2012.00006. PMID: 22363267.

Поступила / Received 28.08.2018
Принята в печать / Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Минеева Ольга Александровна – м.н.с., ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Безряднов Дмитрий Васильевич – к.б.н., главный специалист, ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Чехов Сергей Александрович – м.н.с., ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Сварник Ольга Евгеньевна – к.б.н., с.н.с., ФГБУН «Институт психологии РАН», Москва, Россия;
Анохин Константин Владимирович – д.м.н., проф. член-корр. РАН, рук. лаб. нейробиологии памяти, ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия; рук. отдела нейронаук, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; директор Центра нейронаук и когнитивных наук МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Olga A. Mineeva, junior research fellow, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; Dmitrii V. Bezryadnov, PhD (Biol.), senior specialist, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; senior research fellow, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia; Sergey S. Chekhov, junior research fellow, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, 125315, Moscow, Russia; Olga E. Svarnik, PhD (Biol.), senior research fellow, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Konstantin V. Anokhin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, head of the Laboratory of neurobiology of memory, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; head of the Neuroscience department, Kurchatov Institute, Moscow, Russia; director of the Center for neuroscience and cognitive science, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях

А.Ф. Муртазина^{1,2}, О.А. Шагина², С.С. Никитин¹, Е.Л. Дадали², А.В. Поляков²

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»,
 Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия;
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Наследственные периферические нейропатии (НПН) – группа болезней, включающая наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН), наследственные моторные нейропатии и наследственные сенсорные нейропатии. НПН могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно. В клинической практике часто встречаются изолированные случаи, при которых отсутствие генеалогических данных значительно затрудняет дифференциальную диагностику; 45% случаев НМСН по-прежнему остаются без генетического подтверждения. Для ряда аутосомно-рецессивных НПН можно выделить характерные клинические, электрофизиологические, гистологические признаки. Однако последние публикации показывают, что часто НПН имеют не только выраженную клиническую, но и генетическую гетерогенность, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Частота патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования повышается в отдельных популяциях и изолятах, что обусловлено локальными эффектами основателя, приводящими к накоплению определенных мутаций. Таких примеров среди аутосомно-рецессивных НПН, как показал обзор литературы, немало. Обнаружение эффекта основателя и мажорных мутаций в популяции и построение алгоритмов диагностики на основе этих данных может значительно повысить эффективность и удешевить стоимость обследования.

Ключевые слова: наследственные периферические нейропатии, наследственные моторные сенсорные нейропатии, наследственные моторные нейропатии, наследственные сенсорные нейропатии, аутосомно-рецессивный тип наследования.

Адрес для корреспонденции: 117258, Москва, ул. Кржижановского, д. 17/2. РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология». E-mail: aysylumurtazina@gmail.com. Муртазина А.Ф.

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Шагина О.А., Никитин С.С., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 55–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Current view on phenotypic and genetic features of autosomal recessive inherited peripheral neuropathies

Aysylu F. Murtazina^{1,2}, Olga A. Shchagina², Sergey S. Nikitin¹, Elena L. Dadali², Alexander V. Polyakov²

¹Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia;
²Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Inherited peripheral neuropathies (IPNs) are a heterogeneous group of hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN), hereditary motor neuropathies, and hereditary sensory neuropathies. IPNs can be inherited in autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked manner. In clinical practice, isolated cases are more common, and the absence of genealogical data significantly complicates differential diagnosis. About 45% of HMSN cases lack genetic confirmation. For a number of autosomal recessive IPNs, peculiar clinical, electrophysiological and histological features can be distinguished, however, recent publications show IPNs often to have pronounced clinical and genetic heterogeneity. That complicates the differential diagnosis of hereditary neuropathies. Prevalence of autosomal recessive pathology increases in remote populations and isolates due to a local founder effects. As the literature review showed, there are many such examples among autosomal recessive IPNs. Detection of the founder effect and major mutations in the population and development of diagnostic algorithms based on these data can significantly improve the diagnostic process.

Keywords: inherited peripheral neuropathies, hereditary motor and sensory neuropathies, hereditary motor neuropathies, and hereditary sensory neuropathies, autosomal recessive inheritance.

For correspondence: Medical Center “Practical Neurology”, Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow, 117258, Russia; E-mail: aysylumurtazina@gmail.com. Murtazina A.F.

For citation: Murtazina A.F., Shchagina O.A., Nikitin S.S., Dadali E.L., Polyakov A.V. Contemporary clinical and genetic insights into recessively transmitted inherited peripheral neuropathies. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 55–69. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Введение

Наследственные периферические neuropathии (НПН) – группа болезней, включающая наследственные моторные сенсорные neuropathии (НМСН), или болезнь Шарко–Мари–Тус (ШМТ), наследственные моторные neuropathии (НМН) и наследственные сенсорные neuropathии (НСН). Классическими клиническими проявлениями НМСН являются двигательные и чувствительные нарушения, распределенные по дистальному типу: атрофии и слабость дистальных мышц рук и ног, деформации кистей и стоп, снижение чувствительности по типу «перчаток и носков». Неврологи и генетики все чаще сталкиваются с так называемыми «перекрывающимися» фенотипами, когда в одной семье с одной мутацией гена у одних членов семьи развивается типичная НМСН, а у других – чисто моторный вариант neuropathии. Клиническая гетерогенность в ряде случаев размывает границы между дистальной спинальной мышечной атрофией (СМА) и НМСН. Сегодня в литературе все чаще избегают классических названий ШМТ и в классификации вариантов используют наименование гена.

НПН могут наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно. В клинической практике часто встречаются изолированные случаи, при которых отсутствие генеалогических данных значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Сегодня показано, что из генетически подтвержденных НМСН 90% занимают всего четыре neuropathии – ассоциированные с *RMP22*, *GJB1*, *MFN2* и *MPZ* [1, 2]. Однако в выборку в этих исследованиях попали пациенты с предварительным подтвержденным молекулярными методами диагнозом. В 45% случаев НМСН по-прежнему остается без генетической верификации [1, 3].

С каждым годом растет число описаний новых аутосомно-рецессивных НПН (АР-НПН), обусловленных разными генами. Среди них – не только редкие, но и претендующие на первое место по распространенности в некоторых популяциях: *HINT1*-неuropathия для Центральной и Восточной Европы, *MME*-неuropathия для Японии [4, 5]. Некоторые НПН встречаются исключительно в изолятах, а определенные народы имеют «собственные» частые наследственные neuropathии, например, цыганский народ Рома [6].

Публикации последних лет опровергают долго существовавшее мнение о том, что АР-НПН протекают тяжелее доминантных форм и всегда начинаются в раннем детском возрасте. Например, нередко при демиелинизирующей форме *GDAP1*-неuropathии пациенты, против ожидания, сохраняют возможность самостоятельного передвижения даже в возрасте 50–60 лет; также для *MME*-неuropathии возраст дебюта приходится на 30–60 лет [5, 7].

Общепринятая клиническая классификация НМСН основана на электрофизиологических данных. Критерием разделения на демиелинизирующие и аксональные формы

является скорость распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву. Наследственные neuropathии считаются демиелинизирующими при СРВ менее 38 м/с [8]. Однако оказалось, что даже у больных – членов одной семьи наблюдается вариабельность СРВ, что привело к выделению еще одной формы НМСН – промежуточной, при которой СРВ по срединному нерву находится в пределах 25–50 м/с. Многие ученые сходятся во мнении, что предложенная классификация, основанная на определении СРВ по срединному нерву, имеет много ограничений, т.к. не учитывает в полной мере генотипическую и фенотипическую гетерогенность НМСН [9]. Кроме того, существует путаница в аббревиатурах, присваиваемых для удобства названия neuropathии. Все это особенно очевидно при рассмотрении аксональных форм АР-НМСН, которые, в отличие от демиелинизирующих (НМСН 4-го типа), не вынесены в отдельную группу. Аббревиатуры для их обозначения часто громоздки. В 2015 г. группой ученых из Франции сделано предложение пересмотреть существующую классификацию НМСН и положить в основу тип наследования и ответственный ген [10], однако официального пересмотра классификации еще не состоялось.

В настоящем обзоре обсуждаются клинико-патогенетические особенности основных форм АР-НПН (табл. 1, с. 58–59). Для удобства мы придерживаемся терминологии, основанной на наименованиях, обуславливающих ту или иную НПН генов.

Аутосомно-рецессивные НМСН

Демиелинизирующие формы АР-НМСН

GDAP1-ассоциированная neuropathия

Ген *GDAP1* обнаружен независимо двумя группами ученых в 2002 г., причем испанская группа описала его демиелинизирующую и аксональную формы [11, 12]. Также известны патологические варианты гена *GDAP1* с аутосомно-доминантным типом наследования [13].

Молекулярные причины. Филогенетический и структурный анализ белка *GDAP1* показал, что он относится к семейству глутатион-S-трансфераз [14]. Исследования двух независимых лабораторий в 2005 г. показали, что *GDAP1* экспрессируется на наружной мембране митохондрий [15, 16]. Митохондрии – динамические органеллы клетки: непрерывно сливаясь и делясь, они выстраиваются в цепи вдоль аксона и расходятся, при этом меняются их форма, размер и положение [17]. Нарушение митохондриальной динамики приводит к нарушению аксонального транспорта в энергоемких длинных отростках нейронов. Показано, что *GDAP1* участвует и в слиянии, и в делении этих органелл [18].

Клиническая картина. Рецессивные формы neuropathии имеют ранний дебют и, как правило, инвалидизируют пациента к 10–30 годам [13]. Тем не менее описаны пациенты

пожилого возраста (60 лет и старше) с рецессивной формой НМСН, ассоциированной с геном *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН), которые сохраняли способность к самостоятельному передвижению [7, 19]. В странах Европы чаще встречается аксональная рецессивная форма *GDAP1*-НМСН [13, 20]. Болезнь обычно дебютирует в первые годы жизни с дистального нижнего моторного дефицита, часто сопровождающегося деформацией стоп. Сухожильные рефлексы не вызываются, отмечается нарушение глубокой чувствительности. Признаки вовлечения мышц кистей присоединяются ближе к 10 годам, приводя к деформации кистей по типу «когтистой лапы». У некоторых пациентов развивается дисфония, могут быть дыхательные нарушения [20].

Электронейромиография (ЭНМГ). Результаты, как и клинические проявления, крайне вариабельны. У пациентов старше 25 лет с рецессивной аксональной формой нейропатии икроножный и малоберцовый нервы обычно не возбудимы [20], СРВ по срединному нерву остается нормальной, амплитуда моторного ответа снижается. При демиелинизирующей форме СРВ по моторным волокнам срединного нерва находится в пределах 25–35 м/с.

Эпидемиология. Больше всего случаев *GDAP1*-НМСН описано в странах бассейна Средиземного моря [13, 20, 21]. Вряде стран *GDAP1*-нейропатия является самой частой среди аксональных НМСН [22, 23]. Это обусловлено локальным эффектом основателя, который был обнаружен в Испании для мутации с.487С>Т [13], в Италии – для с.347Т>G [22]. В странах Восточной Европы (у славянских народов) и в России выявлена мажорная мутация – с.715С>Т [24, 25]. В России на долю мутаций гена *GDAP1* приходится до 7% аксональных НМСН [24].

MTMR-ассоциированные нейропатии

Поражение генов двух миотубулярин-связывающих фосфатаз (*MTMR2* и *MTMR13/SBF2*) приводит к развитию двух АР-НМСН – ШМТ4В1 (или *MTMR2*-НМСН) и ШМТ4В2 (или *MTMR13*-НМСН). Обе формы можно охарактеризовать как аутосомно-рецессивные демиелинизирующие моторные и сенсорные нейропатии с ранним дебютом и характерной гистологической картиной [26]. До обнаружения гена *MTMR2* в 2000 г. [27] *MTMR*-ассоциированные НМСН назывались «АР-НМСН с локальными складками миелина» в связи со специфическими морфологическими изменениями нервов.

Гистологическая картина впервые описана А. Ohnishi в 1989 г. [28]. Автор обнаружил в продольных срезах икроножного нерва чередующиеся участки неправильно сложенных слоев миелина и более продолженные немиелинизированные участки, а на поперечных срезах нерва – уменьшение числа миелинизированных волокон (МВ) и наличие волокон с сильно утолщенными «складками» миелина. Как было показано позже, нарушения формирования слоев миелина могут распространяться по поверхности аксонального отростка или создавать структуры, сдавливающие аксон [29]. Также в биоптатах нерва обнаруживаются изменения миелина по типу «луковичных головок» – следствие динамичного процесса демиелинизации и ремиелинизации, которые чаще встречаются при *MTMR13*-НМСН. Считается, что именно демиелинизация/ремиелинизация приводит к менее выраженным клиническим проявлениям у этих пациентов по сравнению с имеющими *MTMR2*-НМСН [29].

Молекулярные причины. Миотубулярин-связывающие фосфатазы, концентрируясь в мембранах разных органелл, контролируют важные функции клеток, прежде всего мембранный гомеостаз и везикулярный транспорт [30]. В частности, ряд фосфоинозитидов являются неотъемлемой частью биологических мембран, а белки *MTMR2* и *MTMR13* ответственны за переход одних химических форм фосфоинозитидов в другие, что необходимо в первую очередь для правильного функционирования внутриклеточного транспорта [31]. Оба белка экспрессируются повсеместно. В цитоплазме шванновских клеток белки *MTMR2* обнаружены в перинуклеарных и паранодальных областях, в области насечек Шмидта–Лангермана. Сделано предположение, что нарушения формирования этих белков и их связей с другими субстратами, которые в период постнатального созревания регулируют сложение миелиновых пластинок и/или гомеостаз шванновских клеток, приводит к описанному утолщению миелиновой оболочки и образованию «складок» миелиновой оболочки [30]. Показано, что миелиновые «выпячивания» при *MTMR2*-НМСН образуются в паранодальных областях и области насечек уже на 3–4-й неделе жизни. Возможно, это обуславливает столь ранний дебют клинической симптоматики.

Клиническая картина. Раннее развитие ребенка проходит нормально. В возрасте 2–4 лет у ребенка развиваются атрофия и слабость дистальных мышц рук и ног [26, 29]. Достаточно быстро к описанным изменениям присоединяются слабость и атрофия проксимальных мышц ног, пациенты к 30–40 годам самостоятельно не передвигаются. Сухожильные рефлексы, как правило, отсутствуют. Деформации стоп по типу «полой», с «молоточковыми» изменениями пальцев. Нарушения чувствительности по полиневритическому типу [29]. В 2013 г. японскими учеными опубликовано клиническое наблюдение пациента с ШМТ4В1 с менее выраженной клинической картиной: с дебютом в возрасте 13 лет, медленным прогрессированием симптомов [32]. Как указано выше, *MTMR13*-НМСН протекает легче, обычно с дебютом в возрасте 5 лет, с сохранностью проксимальных мышц ног [33].

К дополняющим клиническую картину признакам относятся выраженная деформация грудной клетки и кистей по типу «когтистой лапы» [21]. Также описаны парез голозовых связок при *MTMR2*-НМСН [34] и врожденная глаукома, приводящая к ранней слепоте при *MTMR13*-НМСН [35]. Эти дополнительные признаки могут сузить дифференциально-диагностический поиск и уменьшить объем генетических исследований [21].

ЭНМГ. Снижение СРВ до 14–17 м/с по моторным волокнам срединного нерва с выраженной темпоральной дисперсией, моторные ответы с ног и сенсорные ответы с рук и ног, как правило, не вызываются [26].

Эпидемиология. *MTMR2*-НМСН описаны в семьях из Италии, Саудовской Аравии, Англии, Индии, Турции и Алжира [26, 27, 32], *MTMR13*-НМСН – в семьях из Турции, Туниса, Марокко и Португалии [33, 35, 36], в большинстве своем с кровнородственными браками.

SH3TC2-ассоциированная нейропатия

SH3TC2-ассоциированная нейропатия (ШМТ4С) характеризуется ранним дебютом, развитием деформаций позвоночника и частым вовлечением черепных нервов.

Таблица 1. Краткая характеристика АР-НППН
Table 1. A brief characteristic of recessively-transmitted IPN

Ген / Gene	Форма ШИМТ / Charcot-Marie-Tooth disease type	Возраст дебюта / Age of onset	Клинические особенности / Clinical features	ЗНМГ (СРВ по п. medianus), м/с / Nerve conduction study (p. medianus), m/sec	Биопсия / Biopsy	Эпидемиология / Epidemiology
<i>GDAP1</i>	4A	<2 лет / years	Тяжелое течение, гнусавость голоса, нарушения дыхания / Severe course, nasal speech, respiratory disturbances	25–35	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Страны бассейна Средиземного моря, Финляндия, Россия / Mediterranean countries, Finland, Russia
<i>MTMR2</i>	4B1	2–4 года / years	Тяжелое течение, кифосколиоз, бульбарные нарушения / Severe course, kyphoscoliosis, bulbar dysfunction	<20	«Складки» миелиновой оболочки / Focally folded myelin sheaths (myelin outfolding)	Страны Азии и Северной Африки, Англия, Португалия / Asia and North Africa countries, England, Portugal
<i>MTMR13/SBF2</i>	4B2	<20 лет / years	Тяжелое течение, кифосколиоз, глаукома / Severe course, kyphoscoliosis, glaucoma			
<i>SH3TC2</i>	4C	<20 лет / years	Тяжелое течение, дебют с деформации позвоночника, поражение черепных нервов, чаще VII и VIII пар / Severe course, onset with spinal deformity, cranial nerves involvement, most commonly VII and VIII	20–25	«Расширение» цитоплазмы шванновских клеток, формирование «цитоплазматических отростков», несколько слоев базальной мембраны / Cytoplasmic extensions of the Schwann cells, axons are surrounded by multiple basal membranes	Повсеместно; больше в странах бассейна Средиземного моря, популяции испанских цыган и в кластере франко-канадцев / Everywhere; more commonly in the Mediterranean countries, the population of Spanish Gypsies and in the cluster of French Canadians
<i>NDRG1</i>	4D	1–10 лет / years	Тяжелое течение, глухота / Severe course, deafness	10–20	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Цыгане; несколько случаев в Китае, Италии, Турции / Gypsies; several cases in China, Italy and Turkey
<i>EGR2</i>	4E	С рождения / Since birth	Врожденная гипотония, респираторные нарушения, поражение черепных нервов / Floppy baby, respiratory disturbances, cranial nerves involvement	<10	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely
<i>PRX</i>	4F	С рождения / Since birth	Выраженные нарушения чувствительности, сколиоз / Loss of sensation, scoliosis	<5	Признаки демиелинизации; «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely
<i>HK1</i>	4G	8–16 лет / years	Тяжелое течение, деформации стоп, вовлечение проксимальных мышц, черепных нервов / Severe course, feet deformities, involvement of proximal muscles, cranial nerves	30–35	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Цыгане / Gypsies
<i>FGD4</i>	4H	<2 лет / years	Задержка моторного развития, кифосколиоз / Motor development delay, kyphoscoliosis	< 15	Признаки демиелинизации, «луковичные головки» / Signs of demyelination; onion bulbs	Повсеместно / Everywhere
<i>FIG4</i>	4J	С рождения до 60 лет / Since birth to 60 years	Тяжелое течение с типичными признаками НМСН или по типу болезни мотонейрона / Severe course with typical signs of HMSN or features motoneuron disease	2–50	Признаки демиелинизации, «луковичные головки» или значительное уменьшение числа аксонов / Signs of demyelination; onion bulbs or significant decrease in axon quantity	Повсеместно, редко / Everywhere, occurs rarely

<i>Lamin A/C</i>	2B1	10–20 лет/ years	Тяжелое течение с типичными признаками HMSN / Severe course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Северная Африка / North Africa
<i>MED25</i>	2B2	20–30 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN / Moderate course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Семья в Коста-Рике испанского происхождения / A family of Spanish origin in Costa-Rica
<i>GDAP1</i>	2K	1–7 лет/ years	Тяжелое течение, гнусавость голоса, нарушения дыхания / Severe course, nasal speech, respiratory disturbances	40–50; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Страны бассейна Средиземного моря, Финляндия, Россия / Mediterranean countries, Finland, Russia
<i>LRSAM1</i>	2P	10–50 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN, крампии / Moderate course with typical signs of HMSN, cramps	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Канада / Canada
<i>TRIM2</i>	2R	<1 года/ year	Врожденная гипотония, замедленный рост, дыхательные нарушения / Floppy baby, delayed growth, respiratory disturbances	20–30; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Признаки дегенерации аксонов, изменение структуры аксонов – скопления нейрофиламентов / Signs of axonal degeneration, axon structure change – neurofilament accumulation	Финляндия, Турция / Finland, Turkey
<i>IGHMBP2</i>	2S	1–20 лет / years	Тяжелое течение с типичными признаками HMSN, дыхательные нарушения в 3–9 лет / Severe course with typical signs of HMSN, respiratory disturbances at 3–9 years	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
<i>MME</i>	2T	30–60 лет/ years	Умеренное течение с типичными признаками HMSN / Moderate course with typical signs of HMSN	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Япония / Japan
<i>SPG11</i>	2X	4–35 лет / years	Асимметричное начало, деформации стоп и кистей / Asymmetric onset, feet and hands deformities	N; снижение амплитуды М-ответов; сенсорные ответы с ног сохранены, но снижены / decrease of CMAP; SNAPs in legs are present, but decreased	Снижение плотности распределения аксонов, наличие внутриаксональных агрегатов / Axonal loss, axonal inclusion	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
С пирамидными знаками / With pyramidal signs		4–8 лет / years	Признаки симметричной дистальной нейропатии + пирамидные знаки / Signs of symmetric distal neuropathy + pyramidal tract signs	N; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Тунис (13 человек) / Tunisia (13 people)
С интеллект-туальными нарушениями / With intellectual disorders		0,5–7 лет / years	Типичные признаки HMSN, интеллектуальные нарушения, задержка психоречевого развития / Typical signs of HMSN, mild to moderate intellectual disability	15–50; снижение амплитуды М-ответов / decrease of CMAP	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно, редко / Everywhere, rarely
<i>HINT1</i>		3–28 лет / years	Преобладание признаков моторной нейропатии, нейромимотония, деформации стоп и кистей, контрактуры суставов / Dominance of motor neuropathy signs, feet and hands deformities, joint contractures	N; снижение амплитуды М-ответов; сенсорные ответы с ног сохранены, но снижены / decrease of CMAP; SNAPs in legs are present, but decreased	Снижение плотности распределения толстых МВ / Decreased density of large myelinated fibers	Повсеместно; больше в странах Центральной и Юго-Восточной Европы, России / Everywhere; mostly in Central and Southeast Europe countries, Russia

Примечание: М-ответ – моторный ответ; N – норма
Note: CMAP – compound muscle action potential; SNAPs, sensory nerve action potentials; N, norm

Эта нейропатия, как и предыдущая, имеет относительно специфические морфологические изменения [37]. Помимо гипомиелинизации, уменьшения числа МВ для нее характерны «расширение» цитоплазмы шванновских клеток, формирование множественных «цитоплазматических отростков», а также образование нескольких слоев базальной мембраны.

Молекулярные причины. Белок SH3TC2, как и MTMR-белки, ответственен за процессы внутриклеточного транспорта [31]. Он начинает функционировать не с самого начала формирования миелина, а подключается в процесс миелинизации позже и, вероятно, играет ключевую роль в поддержании структурной герметичности слоев миелина периферического нерва, опосредуя белок-белковые взаимодействия. В частности, установлена его связь с одним из интегринов – трансмембранных клеточных рецепторов, передающих межклеточные сигналы [38]. Процесс миелинизации периферических нервов зависит от правильного функционирования специфических изоформ рецепторов ламинина из семейства интегринов. Комплексы этих белков участвуют в поддержании структурной стабильности зрелых миелиновых оболочек [39].

Клиническая картина SH3TC2-нейропатии очень вариабельна [40]. Первые симптомы болезни обнаруживаются рано, чаще в возрасте до 10 лет, причем, как правило, болезнь дебютирует с деформации позвоночника, в то время как признаки нейропатии появляются в возрасте старше 30 лет [41]. В большинстве случаев нейропатия характеризуется медленным прогрессированием, вовлечением преимущественно дистальных отделов конечностей, проявляющихся деформациями стоп, ступней. Пациенты с ШМТ4С редко теряют способность к самостоятельному передвижению [40]. Характерным признаком SH3TC2-нейропатии является деформация позвоночника – формирование кифосколиоза, встречающееся в более чем 80% случаев [42]. При этом выраженность кифосколиоза не коррелирует с тяжестью нейропатии [43]. Для ШМТ4С также характерно вовлечение черепных нервов, чаще поражаются VIII и VII пары, однако описано вовлечение бульбарных и глазодвигательных нервов [41, 44].

ЭНМГ. Широкий диапазон изменения СРВ по моторным волокнам нервов рук и ног (в среднем 20–25 м/с по срединному нерву) в сочетании с выраженной темпоральной дисперсией. Сенсорные ответы снижены либо отсутствуют [41].

Эпидемиология. SH3TC2-нейропатия является довольно распространенной формой наследственной нейропатии для некоторых популяций. Эффект основателя обнаружен в популяции испанских цыган и в кластере франко-канадцев [45, 46]. Отдельные случаи описаны во многих странах Европы, некоторых странах Африки и в Австралии. Отмечено широкое распространение SH3TC2-нейропатии в странах бассейна Средиземного моря [47].

NDRG1-ассоциированная нейропатия

NDRG1-ассоциированная нейропатия – это одна из трех наследственных нейропатий, чаще встречающихся в цыганской популяции, а именно у цыган Рома. Другое не менее распространенное название – НМСН типа Лом, по названию города в Болгарии, где эта нейропатия была впервые описана в 1996 г. [48].

В биоптате икроножного нерва при *NDRG1-нейропатии* обнаруживаются типичные признаки демиелинизирующей нейропатии: значительное уменьшение количества МВ, снижение плотности распределения нервных волокон, феномен «луковичных головок» как у взрослых, так и у детей [49]. С возрастом нервные волокна с пролиферированными слоями миелина погибают, и в препарате можно увидеть волокна с истонченными слоями регрессирующих «луковичных головок» без осевого стержня. К 20 годам исчезает основная часть МВ [50].

Молекулярные причины. Белок NDRG1 экспрессируется в разных тканях организма, в нервной системе он обнаружен в ядрах и цитоплазме шванновских клеток и олигодендроцитов [31, 51]. Функции этого протеина в миелиновых клетках мало изучены. У мышей с нокаутом гена *NDRG1* седативный нерв до 2-й недели жизни оставался сохраненным, но к 5-й неделе была обнаружена его дегенерация в связи с процессом демиелинизации, что может указывать на необходимость продукта гена в поддержании стабильности структуры миелиновых оболочек [52]. Взаимодействуя с другими белками и участвуя в формировании гликопротеиновых комплексов, NDRG1 играет важную роль в эндосомальном транспорте [31, 50, 51].

Клиническая картина. *NDRG1-нейропатия* дебютирует, как и большинство НМСН, с развития дистального двигательного и сенсорного дефицита. Начало болезни приходится на возраст до 10 лет, к 10–20 годам присоединяется проксимальная слабость, развиваются деформации кистей и стоп. В некоторых случаях может наблюдаться задержка моторного развития, у части пациентов походка нарушена с момента приобретения навыков ходьбы. Большинство больных с ШМТ4D теряют способность к самостоятельному передвижению к 25–30 годам. Сухожильные рефлексы с ног отсутствуют, с рук – резко снижены или отсутствуют. Чувствительные нарушения распределяются по дистальному типу, более выражены в ногах. Часто отмечаются деформации позвоночника [49, 53]. Характерной особенностью является поражение VIII пары черепных нервов, развитие нейросенсорной тугоухости вплоть до полной потери слуха. Нарушения слуха имеют практически все пациенты старше 30 лет [49].

В нескольких публикациях уже в раннем возрасте у пациентов без клинических проявлений как случайная находка обнаруживаются патологические МРТ-изменения в виде субкортикальных очагов в белом веществе полушарий головного мозга, без патологических изменений в мозжечке и базальных ганглиях [53, 54].

ЭНМГ. Снижение СРВ по моторным волокнам нервов рук: по срединному нерву обычно около 15 м/с. У пациентов подросткового возраста и старше с ног моторные ответы получить не удается, как и сенсорные ответы с рук и ног [49].

Эпидемиология. Эффект основателя по мутации с.442С>Т в гене *NDRG1* обнаружен во многих странах Европы в семьях, имеющих происхождение из цыганского народа Рома [55]. Долгое время считалось, что ШМТ4D – это болезнь исключительно романского народа [53]. Однако появляются публикации с описанием случаев *NDRG1-нейропатии* в семьях нероманского происхождения с типичными клиническими и инструментальными признаками, в частности в Италии и Китае, но обусловленные другими мутациями в гене *NDRG1* [56, 57].

EGR2-ассоциированная нейропатия

Поражение гена *EGR2* (он же *Krox20*) приводит к развитию ряда наследственных нейропатий, не только рецессивных форм, таких как врожденная гипомиелинизирующая нейропатия и синдром Дежерины–Сотта, но и доминантной демиелинизирующей формы – ШМТ1D. Описана также аксональная форма *EGR2*-нейропатии с поздним дебютом и доминантным типом наследования [58].

Молекулярные причины. Белок *EGR2* необходим для правильной сборки миелина и поддержания его структуры. Для правильного формирования миелиновых оболочек необходима координированная работа ряда транскрипционных факторов (*SOX10*, *Nab1/Nab2*) [59]. Взаимодействуя с двумя транскрипционными корегуляторными белками *Nab1* и *Nab2*, *EGR2* участвует как в процессе миелинизации при формировании миелиновых оболочек, так и в процессе ремиелинизации после повреждения нерва [60, 61]. Инактивация гена *EGR2* приводит к дедифференцировке миелина и таким образом ускоряет процесс демиелинизации [60]. Кроме регуляции транскрипции, этот белок, обладая структурой «цинкового пальца», несет функцию связывания ДНК (поддержания её правильной структуры) [62].

Выраженность изменений при *гистологическом исследовании* биоптата икроножного нерва, как и тяжесть клинических проявлений, зависит от типа мутации гена *EGR2* [63]. При всех демиелинизирующих формах *EGR2*-нейропатий выявляются типичные признаки демиелинизации: значительное уменьшение количества тонких и толстых миелинизированных нервных волокон, образование «луковичных головок» [62]. Число сохранившихся волокон с тонкими миелиновыми оболочками коррелирует с тяжестью заболевания: при врожденной гипомиелинизирующей нейропатии они практически отсутствуют [63].

Клиническая картина. Врожденная гипомиелинизирующая нейропатия предполагает наличие врожденных клинических изменений, т.к. причиной их развития является нарушение процессов формирования миелина при внутриутробном развитии [62, 63]. У детей отмечаются врожденная гипотония, арефлексия, слабость дистальной мускулатуры, задержка моторного развития – пациенты приобретают навыки ходьбы в возрасте 18–24 мес. У 60% больных наблюдаются признаки поражения краниальных нервов (птоз, фасцикуляции языка, бульбарные и дыхательные нарушения) [63]. Все пациенты утрачивают способность к самостоятельному передвижению.

ЭНМГ. Снижение СРВ по срединному нерву – менее 10 м/с [63]. В некоторых случаях моторный ответ при стимуляции нервов рук и ног не регистрируется, что коррелирует с тяжестью заболевания. В 2012 г. описано клиническое наблюдение пациента с врожденной амиелинизирующей нейропатией, обусловленной гомозиготной делецией гена *EGR2* [64]. Гистологическое исследование икроножного нерва пациента показало полное отсутствие миелина нервных волокон, при электрической стимуляции нервов ответы не регистрировались, денервационная активность при игольчатой электромиографии отсутствовала.

Эпидемиология. Врожденная гипомиелинизирующая нейропатия, обусловленная мутацией гена *EGR2*, является крайне редким состоянием, и в литературе описаны лишь изолированные случаи [62–64].

PRX-ассоциированная нейропатия

PRX-нейропатия (ШМТ4F) отличается от других НМСН наличием грубых чувствительных нарушений, приводящих к развитию выраженной сенсорной атаксии.

Морфологические изменения при *PRX*-нейропатии икроножного нерва не отличаются от типичных изменений при демиелинизирующей нейропатии: в биоптате обнаруживается уменьшение числа МВ, а также появление описанных выше изменений миелина по типу «луковичных головок». У одного пациента были зафиксированы изменения паранодальной области: уменьшение количества петель миелина и отсутствие специфических контактов между паранодальным миелином и аксоном [65].

Молекулярные причины. *PRX* – периаксин впервые описан в 1994 г. как белок, отвечающий за аксоглиальные контакты [66]. Этот протеин обнаружен исключительно в шванновских клетках, имеет два домена: S-периаксин и L-периаксин, принимает участие в белок-белковых взаимодействиях. L-периаксин экспрессируется на абаксональной поверхности зрелых миелинизирующих шванновских клеток, т.е. на мембране, прилежащей не к аксону, а к базальной мембране. В стадии развития миелина или в регенерирующих нервах периаксин локализуется на адаксональной поверхности (направленной к аксону) [66, 67]. L-периаксин, взаимодействуя с дистрофинсвязанным белком-2 (*DRP2*), образует белковый комплекс периаксин–*DRP2* [68]. Этот комплекс является частью другого комплекса белков, подобного тому, что в скелетной мышце образован белками дистрофином, дистрогликаном и др., и связывает внеклеточную базальную мембрану с внутриклеточным цитоскелетом, стабилизирует мембрану шванновской клетки [67]. Поражение гена *PRX* вызывает нарушение формирования этого белкового комплекса, приводя к развитию демиелинизации. Вероятно, это не единственный механизм развития *PRX*-нейропатии [65]. Предполагают, что тяжесть клинических проявлений зависит от типа мутации: при полном отсутствии L-периаксина течение болезни тяжелее, чем при образовании его усеченной формы [65].

Клиническая картина. Течение и тяжесть клинических проявлений *PRX*-нейропатии варьибельны. Дебют может быть как в раннем детском возрасте по типу синдрома Дежерины–Сотта, так и в позднем – в 30–40 лет [69, 70]. Классическая клиническая картина включает развитие нейропатии в первые месяцы жизни, задержку моторного развития с дистальным распределением слабости и деформацией стоп, выраженные чувствительные нарушения, сенсорную атаксию [65, 69]. Также нередко при *PRX*-нейропатии отмечаются деформации позвоночника [69, 71].

ЭНМГ. Как правило, сенсорные ответы с рук и ног и моторные ответы с ног не регистрируются. При тестировании нервов рук моторные ответы также могут отсутствовать, в случае их наличия СРВ значительно снижена – ниже 5 м/с [65, 69].

Эпидемиология. Сегодня описано около 20 изолированных клинических наблюдений, большая часть в семьях с кровнородственными браками.

НК1-ассоциированная нейропатия

Другое более распространенное название НК1-нейропатии (ШМТ4G) – НМСН типа Русе, как и НМСН типа Лом,

названная по городу в Болгарии, в котором она описана впервые [72].

Молекулярные причины. НК1 — гексокиназа-1 относится к ферментам, катализирующим фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Однако патогенетическая связь между нарушением функционирования этого фермента в периферических нервах и развитием наследственной нейропатии не установлена [73]. Исходя из того, что при иммуногистохимическом анализе биоптата нерва пациента с ШМТ4G не выявлено снижения активности гексокиназы-1, можно предположить иную локализацию патологического процесса — тело нейронов.

Гистологическое исследование нервов не показывает явных признаков демиелинизации, в отличие от других демиелинизирующих наследственных нейропатий с ранним дебютом [72]. В биоптате нет гипертрофических изменений нервных волокон, отмечаются лишь снижение плотности толстых и скопления регенерирующих МВ, содержание неспецифического плеоморфного материала в некоторых аксонах.

Клиническая картина НК1-нейропатии похожа на таковую при *NDRG1*-нейропатии за исключением отсутствия нарушений слуха [72]. Обычно первые симптомы появляются в возрасте 8–16 лет. Признаки поражения рук присоединяются позже, вначале вовлекаются мелкие мышцы кистей, затем мышцы предплечий. Парез медленно прогрессирует до пlegии в дистальных отделах ног, значительно вовлекается проксимальная мускулатура нижних конечностей. Очень характерны деформации стоп, а деформации позвоночника встречаются редко [72, 74]. Сухожильные рефлексы с ног и рук не вызываются, страдают все виды чувствительности с распределением по полиневритическому типу. У части пациентов отмечается поражение черепных нервов, что может проявляться птозом, лицевой диплегией и дисфонией.

ЭНМГ. При тестировании срединного нерва отмечается снижение СРВ по моторным волокнам до 30–33 м/с с нормальной или сниженной амплитудой моторного ответа. Моторные ответы с ног и сенсорные ответы с рук и ног, как правило, получить не удается [72, 74].

Эпидемиология. НК1-нейропатия — одна из трех наследственных нейропатий цыганского народа [74]. В некоторых странах, например, в Чехии, эта нейропатия входит в десятку самых распространенных НМСН, а в популяции чешских цыган она встречается у 45% пациентов с НМСН, в 2 раза чаще, чем ШМТ4D [75].

FGD4-ассоциированная нейропатия

FGD4-нейропатия (ШМТ4H) характеризуется ранним дебютом, медленным течением и развитием трудно корригируемых деформаций позвоночника [76, 77].

Молекулярные причины. Белок фрабин, кодируемый геном *FGD4*, состоит из 5 доменов, каждый из которых несет определенную функцию, поэтому существует несколько патогенетических гипотез поражения миелина [76, 77]. Фрабин экспрессируется в шванновских клетках в раннем постнатальном периоде [76]. Как и любая высокоспециализированная структура, шванновская клетка обладает рядом важных особенностей: способностью к пролиферации, миграции, адгезии, поляризации, клеточному и везикулярному

транспорту. Эти функции не могут быть осуществлены без динамических систем клетки — актинового цитоскелета и сети микротрубочек, для правильной работы которых необходимы гуанозинтрифосфаты (ГТФ) семейства Rho и цикл их превращения из инактивированной формы ГДФ в активную ГТФ. Эти взаимопревращения регулируются несколькими механизмами. В частности, существуют нуклеотидные факторы, одним из которых является белок фрабин [76]. Он стимулирует переход ГДФ в ГТФ Cdc42, участвующий в клеточном цикле, необходимый для пролиферации миелिनных клеток и правильной миелинизации аксонов [76, 77].

Гистологическое исследование икроножного нерва выявляет типичные признаки демиелинизации: умеренное снижение плотности распределения нервных МВ, большинство из которых имеют истонченную оболочку, а меньшая часть волокон окружена толстыми неправильно сложенными слоями миелина («луковичные головки») [76, 78].

Клиническая картина. Возраст дебюта — в первые два года жизни с развития слабости и атрофии дистальных мышц ног [76, 78]. Отмечается задержка моторного развития: пациенты начинают ходить в возрасте от 15 мес до 3 лет. Походка неустойчивая. Отмечаются деформации стоп, чувствительные нарушения в дистальных отделах ног. Руки вовлекаются в меньшей степени, наблюдаются атрофии мышц кистей. Сухожильные рефлексы не вызываются. Практически все пациенты страдают выраженными деформациями позвоночника, трудно поддающимися хирургической коррективке. Болезнь прогрессирует очень медленно, пациенты способны самостоятельно передвигаться до средних лет [79]. Считается, что для *FGD4*-нейропатии не характерно вовлечение краниальных нервов, однако в 2017 г. опубликовано наблюдение с ранее не описанной гомозиготной мутацией в гене *FGD4*, с признаками НМСН и поражением черепных нервов — двусторонней офтальмоплегией, слабостью лицевой мускулатуры, нейросенсорной тугоухостью [80].

ЭНМГ. Признаки выраженной демиелинизации: СРВ по моторным волокнам срединного нерва ниже 15 м/с, моторные ответы с ног и все сенсорные ответы не регистрируются [76].

Эпидемиология. Первое клиническое наблюдение ШМТ4H описано у пациентов из алжирской и ливанской семей [78]. На сегодняшний день известны публикации с описанием пациентов из Туниса, Кореи, Японии и ряда других стран [80–82]. Практически все случаи связаны с наличием кровнородственных браков.

FIG4-ассоциированная нейропатия

FIG4-нейропатия (ШМТ4J) характеризуется широким диапазоном возраста дебюта заболевания и вариабельной клинической картиной [83]. Мутации в гене *FIG4* являются причиной не только НМСН, но и бокового амиотрофического склероза [83, 84].

Молекулярные причины. К определению гена, ответственного за развитие еще одной рецессивной НМСН, привело изучение на мышцах функций фосфолипида мембран PtdIns(3,5)P2 [83]. Было обнаружено, что поражение гена фосфатазы *FIG4*, катализирующей дефосфорилирование обсуждаемого фосфолипида, приводит к разным дегенеративным болезням нервной системы. Затем ген *FIG4* был исследован у пациентов, страдавших рецессивной формой НМСН, но у

которых не было обнаружено мутаций известных генов, ответственных за НМСН. У 4 пациентов из 95 выявлены гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации гена *FIG4*.

Белок *FIG4*, как и МТМР-фосфатазы (ответственные за ШМТ4В), располагается на мембране везикул, участвует в поддержании мембранного гомеостаза и во внутриклеточном транспорте шванновских клеток [31, 83]. На мышцах показано, что дегенерация тела нейрона и его аксона развивается при селективном выключении *FIG4* в нейронах [85]. Возможно, этот механизм обуславливает другой уровень поражения нервно-мышечного аппарата — болезнь мотонейрона с поздним дебютом и медленным течением у ряда пациентов.

Гистологическое исследование икроножного нерва пациентов с клинической картиной НМСН выявляет типичные признаки демиелинизирующего процесса: значительное уменьшение количества МВ, наличие изменений по типу «луковичных головок» [86].

Клиническая картина. Классическая *FIG4*-нейропатия характеризуется ранним дебютом, медленным прогрессированием и обычными для НМСН признаками: развитием дистального симметричного двигательного и чувствительного дефицита [87]. Однако описано большое число клинических наблюдений с поздним дебютом болезни до 70 лет, асимметричным развитием симптомов, значительным вовлечением проксимальной мускулатуры, в ряде случаев пораженной значительно дистальной [86, 88]. В таких случаях провести дифференциальный диагноз с болезнью мотонейрона, вызванной мутацией этого же гена *FIG4*, не всегда возможно, т.к. при обследовании пациентов обнаруживаются чувствительные нарушения.

ЭНМГ. Снижение СРВ по моторным волокнам нервов, но при этом не всегда возможно дифференцировать демиелинизирующее и аксональное поражение, т.к. изменение проведения сопровождается выраженным снижением амплитуды моторного ответа [86]. Сенсорные ответы с нервов ног обычно не регистрируются, с нервов рук — отмечается относительная их сохранность в сравнении с другими АР-НМСН. При исследовании атрофированных мышц игольчатым электродом отмечаются признаки выраженного текущего денервационного процесса с признаками реиннервации [86, 88].

Эпидемиология. Число описанных случаев *FIG4*-нейропатии не превышает 20, в большинстве своем случаи изолированные.

Аксональные формы НМН

Большая часть аксональных АР-НМСН идентифицирована сравнительно недавно, в связи с чем число публикаций ограничено. Некоторые из этих нейропатий описаны только в 1–2 изолятах, например, *LaminaA/C*-нейропатия — в двух странах Северной Африки, *MED25*-нейропатия — в Коста-Рике, *LRSAM1*-нейропатия — в канадской семье [89–91]. У ряда аксональных АР-НМСН существуют аллельные доминантные варианты НМСН. К ним относятся нейропатии, ассоциированные с генами *GDAP1*, *LRSAM1*, *MME* и *MFN2*.

Возраст дебюта аксональных нейропатий сильно варьирует. Ранний дебют, в возрасте до 1 года, описан при *TRIM2*- и *IGHMBP2*-нейропатиях. Как правило, эти АР-НМСН протекают очень тяжело, иногда с летальным исходом в ран-

нем детском возрасте, с дыхательными нарушениями [92, 93]. Поражение гена *IGHMBP2* впервые описано для СМА с респираторным дистресс-синдромом, при которой нарушения дыхания развиваются в течение первых месяцев жизни. В случае *IGHMBP2*-нейропатии, в отличие от его аллельного варианта, респираторные проблемы могут появиться в возрасте 3–9 лет или отсутствуют [92, 94]. Возможность развития дыхательных нарушений описана при рецессивной форме НМСН, ассоциированной с геном *MFN2*, ответственным также за доминантную НМСН 2А типа [95].

Для остальных описанных аксональных АР-НМСН возраст дебюта приходится на 10–60 лет [89–91]. Эти формы, за исключением *MED25*-нейропатии, прогрессируют медленно. В целом клиническая картина не отличается от таковой при демиелинизирующих формах. Характерно дистальное распределение слабости и чувствительных нарушений, более выраженных в ногах. Сухожильные рефлексы, как правило, не вызываются.

Описаны аксональные АР-НМСН с нехарактерными для нейропатии фенотипическими особенностями. Так, АР-НМСН с вовлечением пирамидных путей описана у 13 больных членом одной семьи из Туниса, на сегодня определен лишь локус для этой болезни 8q21.3, близкий к локусу гена *GDAP1* [96]. Аксональная АР-НМСН с интеллектуальными нарушениями обусловлена мутациями в гене *MCM3AP* [97]. Клинически у пациентов с *MCM3AP*-нейропатией преобладают типичные признаки сенсорной и моторной полинейропатии, а также отмечаются интеллектуальные нарушения, у некоторых пациентов — задержка психоречевого развития.

Электрофизиологические данные для всех форм практически не различаются. Отмечается резкое снижение амплитуды моторных ответов с нормальной или немного сниженной СРВ, отсутствие сенсорных ответов при тестировании нервов ног. При исследовании нервов рук выявлены моторные и сенсорные ответы нормальной или сниженной амплитуды при нормальных СРВ.

Гистологическое исследование икроножного нерва при аксональных формах АР-НМСН показывает уменьшение количества толстых МВ без признаков демиелинизации и ремиелинизации. При электронной микроскопии могут быть обнаружены изменения осевых стержней, особенно при формах НМСН, связанных с поражением цитоскелета аксона [89, 93].

Промежуточные формы НСН

Сегодня промежуточных форм АР-НМСН известно очень мало, и описания этих случаев очень редкие — в 1–2 семьях. Наиболее частая из этих НМСН — нейропатия, ассоциированная с геном *PLEKHG5*, описана в семьях из Кореи, Португалии и Марокко [98]. Ранее был идентифицирован аллельный вариант — болезнь нижнего мотонейрона.

Диапазон возраста дебюта заболевания широкий — до 60 лет. У пациентов развиваются выраженные симметричные двигательные и чувствительные нарушения в дистальных отделах конечностей.

ЭНМГ. СРВ по моторным волокнам срединного нерва находится в пределах 24–39 м/с, сенсорные ответы резко снижены или не регистрируются.

Аутосомно-рецессивные НМН

Дистальные СМА и НМН можно дифференцировать по сохранности чувствительности: в случае дистальных СМА – отсутствие любых сенсорных нарушений, при НМН могут отмечаться сенсорные нарушения, хотя и менее выраженные в сравнении с двигательным дефицитом. Однако эта граница очень условна, т.к. нарушения чувствительности могут развиваться только в возрасте 20–30 лет, а в рамках одной семьи могут наблюдаться разные фенотипы.

Аутосомно-рецессивных НМН описано очень мало, в основном это аллельные варианты других доминантных НМСН или СМА, например, *IGHMBP2*-нейропатия или нейропатии, обусловленные поражением белков теплового шока (HSPB). Однако одна из них – нейропатия, ассоциированная с геном *HINT1*, – в ряде стран претендует на 1-е место по распространенности среди всех АР-НПН [99].

Особенностью *HINT1*-нейропатии, кроме относительной сохранности сенсорных волокон, является так называемый феномен нейромиотонии, характеризующийся спонтанной мышечной активностью в покое (миокимией) и миотонической задержкой после активного напряжения мышцы («псевдомиотонией»), отличающейся от обычной миотонии отсутствием феномена «вработывания» [4, 100].

Гистологическое исследование икроножного нерва при *HINT1*-нейропатии выявляет типичные изменения, характерные для поражения осевых стержней нервных волокон, даже у пациентов без клинических признаков нарушения чувствительности [101]. При классическом течении болезнь дебютирует до 10 лет с жалоб на слабость в дистальных отделах ног, нарушения походки, мышечную скованность, мышечные подергивания в руках и ногах, ухудшающиеся на холоде [4, 100, 101]. Очень характерно развитие деформации стоп, и позже, когда в 10–20 лет присоединяется поражение рук, отмечается деформация кистей по типу «когтистой лапы» и контрактуры мелких суставов. Пациенты испытывают затруднения при разжимании кулаков после сильного их сжатия. Болезнь прогрессирует медленно, пациенты способны передвигаться самостоятельно до 80 лет. Нейромиотония наблюдается у 70–80% пациентов с *HINT1*-нейропатией.

ЭНМГ. Признаки выраженного аксонального поражения моторных волокон, с ног моторные ответы обычно не регистрируются при относительной сохранности сенсорных ответов, в том числе с нервов ног [101]. Исследование мышц игольчатым электродом выявляет спонтанные нейромиотонические разряды, серии потенциалов двигательных единиц из дуплетов, триплетов, мультиплетов. Спонтанную активность усиливает ишемия нерва. Параметры потенциалов двигательных единиц изменяются по нейрогенному типу. *HINT1*-нейропатия выявляется повсеместно, чаще диагностируется на территории Центральной и Юго-Восточной Европы. В России описано несколько больных, у всех обнаружена мутация с.110G>C – мажорная для популяции Юго-Восточной Европы и Турции [4, 99, 100].

Аутосомно-рецессивные НСН

Сегодня известно 12 генов, ответственных за развитие АР-НСН. Практически все они описаны лишь у нескольких пациентов или в отдельных семьях. Наиболее частыми сре-

ди этих нейропатий являются *WNK1*- и *NTRK1*-нейропатии [102]. *IKBKAP*-нейропатия, также известная как семейная дизавтономия, преимущественно встречается в популяции евреев Ашкенази [103].

Для рецессивных форм НСН характерен ранний дебют развития, часто эти нейропатии являются врожденными. Как правило, страдает болевая и температурная чувствительность, а проприоцептивное чувство сохранно. Многие пациенты с рождения нечувствительны к боли. При осмотре нарушение поверхностной чувствительности отмечается не только в конечностях, но и в туловище. Выраженный сенсорный дефицит приводит к постоянной травматизации кожи, развиваются некрозы, приводящие к ампутации конечностей. Сухожильные рефлексy часто снижены или не вызываются. При врожденных формах может отмечаться гипотония ребенка, иных признаков моторного дефицита не наблюдается. Кроме сенсорных волокон часто поражаются и вегетативные, что проявляется гипо-(ан-) или гипергидрозом, замедленной реакцией зрачков на свет, реже проблемами со стороны сердечно-сосудистой системы. НСН III и IV типов могут сопровождаться задержкой умственного развития.

Электрофизиологические исследования показывают нарушение проведения по сенсорным волокнам, часто сенсорные ответы не регистрируются.

Заключение

Нами рассмотрены основные публикации по АР-НПН. Хотя чаще понятие НПН ассоциируется с НМСН, необходимо всегда учитывать возможность изолированного поражения моторных или сенсорных волокон.

Для ряда АР-НПН можно выделить характерные клинические, электрофизиологические, гистологические признаки, однако последние публикации показывают, что часто НПН имеют не только выраженную клиническую, но и генетическую гетерогенность. Это затрудняет дифференциальную диагностику наследственных нейропатий.

Частота патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования велика в отдельных популяциях и изолятах, что обусловлено локальными эффектами основателя, приводящими к накоплению определенных мутаций. Таких примеров среди АР-НПН, как показал обзор литературы, немало. Обнаружение эффекта основателя и мажорных мутаций в популяции и построение алгоритмов обследования на основе этих данных может значительно повысить эффективность и снизить стоимость диагностики. Существуют положительные примеры разработанных медицинских технологий для детекции частых мутаций АР-НМСН в России [104].

Несмотря на значительные продвижения в изучении наследственных нейропатий, около половины случаев остается без молекулярно-генетического диагноза. В связи с этим необходимо продолжение исследования клинико-генетических корреляций НМСН и популяционно-ориентированного поиска ответственных генов для повышения качества диагностики и возможных разработок таргетного лечения в будущем.

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

Список литературы

- Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–710. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302451. PMID: 22577229.
- Fridman V., Bundy B., Reilly M.M., et al. on behalf of the Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–878. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308826. PMID: 25430934.
- Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33. DOI: 10.1002/ana.22166. PMID: 21280073.
- Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuroomyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017; 140: 868–877. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
- Higuchi Y., Hashiguchi A., Yuan J. et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Ann Neurol* 2016; 79: 659–672. DOI: 10.1002/ana.24612. PMID: 26991897.
- Navarro C., Teixeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. *Acta Myol* 2003; 22: 11–14. PMID: 12966699.
- van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by GDAP1 mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 464–467. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
- Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603–618. PMID: 4297451.
- Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1360–1377. DOI: 10.1212/CON.0000000000000529. PMID: 28968366.
- Mathis S., Goizet C., Tazir M., et al. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015; 52: 681–690. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103272. PMID: 26246519.
- Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002; 30: 21–22. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
- Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002; 30: 22–24. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
- Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet* 2005; 42: 358–365. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
- Marco A., Cuesta A., Pedrola L. et al. Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot–Marie–Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 176–187. DOI: 10.1093/molbev/msh013. PMID: 14595091.
- Pedrola L., Espert A., Wu X. et al. GDAP1, the protein causing Charcot–Marie–Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1087–1094. DOI: 10.1093/hmg/ddi121. PMID: 15772096.
- Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005; 170: 1067–1078. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
- Pareyson D., Saveri P., Sagnelli A., Piscoquito G. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. *Neurosci Lett* 2015; 596: 66–77. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.001. PMID: 25847151.
- Niemann A., Wagner K.M., Ruegg M., Suter U. GDAP1 mutations differ in their effects on mitochondrial dynamics and apoptosis depending on the mode of inheritance. *Neurobiol Dis* 2009; 36: 509–520. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.011. PMID: 19782751.
- Курбатов С.А., Миловидова Т.Б., Федотов В.П. и др. Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной. *Нервно-мышечные болезни* 2018; 8(2): 75–83. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83.
- Sivera R., Frasquet M., Lupo V. et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Scientific Reports* 2017; 7: 6677. DOI: 10.1038/s41598-017-06894-6. PMID: 28751717.
- Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 113–129. DOI: 10.1111/jns5.12026. PMID: 23781959.
- Di M., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1495–1498. DOI: 10.1136/jnnp.2003.028100. PMID: 15377708.

References

- Murphy S.M., Laura M., Fawcett K. et al. Charcot–Marie–Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–710. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302451. PMID: 22577229.
- Fridman V., Bundy B., Reilly M.M., et al. on behalf of the Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–878. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308826. PMID: 25430934.
- Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33. DOI: 10.1002/ana.22166. PMID: 21280073.
- Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuroomyotonia: there is a HINT. *Brain* 2017; 140: 868–877. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
- Higuchi Y., Hashiguchi A., Yuan J. et al. Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot–Marie–Tooth disease type 2. *Ann Neurol* 2016; 79: 659–672. DOI: 10.1002/ana.24612. PMID: 26991897.
- Navarro C., Teixeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. *Acta Myol* 2003; 22: 11–14. PMID: 12966699.
- van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by GDAP1 mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 464–467. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
- Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603–618. PMID: 4297451.
- Ramchandren S. Charcot–Marie–Tooth disease and other genetic polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): 1360–1377. DOI: 10.1212/CON.0000000000000529. PMID: 28968366.
- Mathis S., Goizet C., Tazir M., et al. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015; 52: 681–690. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103272. PMID: 26246519.
- Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002; 30: 21–22. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
- Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002; 30: 22–24. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
- Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet* 2005; 42: 358–365. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
- Marco A., Cuesta A., Pedrola L. et al. Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot–Marie–Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 176–187. DOI: 10.1093/molbev/msh013. PMID: 14595091.
- Pedrola L., Espert A., Wu X. et al. GDAP1, the protein causing Charcot–Marie–Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1087–1094. DOI: 10.1093/hmg/ddi121. PMID: 15772096.
- Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005; 170: 1067–1078. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
- Pareyson D., Saveri P., Sagnelli A., Piscoquito G. Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. *Neurosci Lett* 2015; 596: 66–77. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.001. PMID: 25847151.
- Niemann A., Wagner K.M., Ruegg M., Suter U. GDAP1 mutations differ in their effects on mitochondrial dynamics and apoptosis depending on the mode of inheritance. *Neurobiol Dis* 2009; 36: 509–520. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.011. PMID: 19782751.
- Kurbatov S.A., Milovidova T.B., Fedotov V.P. et al. [A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy]. *Nervno-myshечные болезни* 2018; 8(2): 75–83. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83. (In Russ.)
- Sivera R., Frasquet M., Lupo V. et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Scientific Reports* 2017; 7: 6677. DOI: 10.1038/s41598-017-06894-6. PMID: 28751717.
- Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 113–129. DOI: 10.1111/jns5.12026. PMID: 23781959.
- Di M., Gulli R., Balestra P. et al. A novel mutation of GDAP1 associated with Charcot–Marie–Tooth disease in three Italian families: evidence for a founder effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1495–1498. DOI: 10.1136/jnnp.2003.028100. PMID: 15377708.

23. Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 34–39. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
24. Kabzinska D., Drac H., Rowinska-Marcinska K. et al. Early onset Charcot–Marie–Tooth disease caused by a homozygous Leu239Phe mutation in the GDAPI gene. *Acta Myol* 2006; 25: 1: 34–37. PMID: 17039978.
25. Арзуманов Ю.Л., Абакумова А.А., Борисова Е.В. и др. Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия типа 4А. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 110(5): 13–16.
26. Quattrone A., Gambardella A., Bono F. et al. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 1996; 46: 1318–1324. PMID: 8628474.
27. Bolino A., Muglia M., Conforti F.L. et al. Charcot–Marie–Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000; 25: 17–19. PMID: 10802647.
28. Ohnishi A., Murai Y., Ikeda M. et al. Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin outfoldings. *Muscle Nerve* 1989; 12: 568–575. DOI: 10.1002/mus.880120707. PMID: 2779605.
29. Previtali S.C., Quattrini A., Bolino A. Charcot–Marie–Tooth type 4B demyelinating neuropathy: deciphering the role of MTMR phosphatases. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000439. PMID: 17880751.
30. Bolino A., Bolis A., Previtali S.C. et al. Disruption of Mtmr2 produces CMT4B1-like neuropathy with myelin outfoldings and impaired spermatogenesis. *J Cell Biol* 2004; 167: 711–721. DOI: 10.1083/jcb.200407010. PMID: 15557122.
31. Bucci C., Bakke O., Progidia C. Charcot–Marie–Tooth disease and intracellular traffic. *Progr Neurobiol* 2012; 99: 191–225. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.003. PMID: 22465036.
32. Murakami T., Kutoku Y., Nishimura H. et al. Mild phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 2013; 334: 176–179. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.001. PMID: 23962696.
33. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4B2/1p15. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 349–356. PMID: 12554688.
34. Zambon A.A., Natali Sora M.G., Cantarella G. et al. Vocal cord paralysis in Charcot–Marie–Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 487–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.006. PMID: 28190646.
35. Azzedine H., Bolino A., Taieb T. et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141–1153. DOI: 10.1086/375034. PMID: 12687498.
36. Negrão L., Almendra L., Ribeiro J. et al. Charcot–Marie–Tooth 4B2 caused by a novel mutation in the MTMR13/SBF2 gene in two related Portuguese families. *Acta Myol* 2014; 33: 144–148. PMID: 25873783.
37. Gabreels-Festen A., van Beersum S., Eshuis L. et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23–q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 569–574.
38. Vijay S., Chiu M., Dacks J.B., Roberts R.C. Exclusive expression of the Rab11 effector SH3TC2 in Schwann cells links integrin- $\alpha 6$ and myelin maintenance to Charcot–Marie–Tooth disease type 4C. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1279–1290. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.04.003. PMID: 27068304.
39. Berti C., Nodari A., Wrabetz L., Feltri M.L. Role of integrins in peripheral nerves and hereditary neuropathies. *NeuroMolecular Med* 2006; 8: 191–204. PMID: 16775376.
40. Jerath N.U., Mankodi A., Crawford T.O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4C: novel mutations, clinical presentations, and diagnostic challenges. *Muscle Nerve* 2018; 57: 749–755. DOI: 10.1002/mus.25981. PMID: 28981955.
41. Yger M., Stojkovic T., Tardieu S. et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot–Marie–Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 112–122. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00382.x. PMID: 22462672.
42. Azzedine H., Ravisé N., Véry C. et al. Spine deformities in Charcot–Marie–Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006; 67: 602–606. PMID: 16924012.
43. Houlden H., Laura M., Ginsberg L. et al. The phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 264–269. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.01.006. PMID: 19272779.
44. Piscosquito G., Saveri P., Magri S. et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4). *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 142–149. DOI: 10.1111/jns.12175. PMID: 27231023.
45. Gooding R., Colomer J., King R. et al. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: e69. DOI: 10.1136/jmg.2005.034132. PMID: 16326826.
46. Gosselin I., Thiffault I., Tétrault M. et al. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 483–492. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.001. PMID: 18511281.
23. Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017; 49: 34–39. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
24. Kabzinska D., Drac H., Rowinska-Marcinska K. et al. Early onset Charcot–Marie–Tooth disease caused by a homozygous Leu239Phe mutation in the GDAPI gene. *Acta Myol* 2006; 25: 1: 34–37. PMID: 17039978.
25. Arzumano Yu.L., Abakumova A.A., Borisova E.V. et al. [Hereditary motor and sensory neuropathy type 4A]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2010; 110(5): 13–16. (In Russ.).
26. Quattrone A., Gambardella A., Bono F. et al. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology* 1996; 46: 1318–1324. PMID: 8628474.
27. Bolino A., Muglia M., Conforti F.L. et al. Charcot–Marie–Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000; 25: 17–19. PMID: 10802647.
28. Ohnishi A., Murai Y., Ikeda M. et al. Autosomal recessive motor and sensory neuropathy with excessive myelin outfoldings. *Muscle Nerve* 1989; 12: 568–575. DOI: 10.1002/mus.880120707. PMID: 2779605.
29. Previtali S.C., Quattrini A., Bolino A. Charcot–Marie–Tooth type 4B demyelinating neuropathy: deciphering the role of MTMR phosphatases. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000439. PMID: 17880751.
30. Bolino A., Bolis A., Previtali S.C. et al. Disruption of Mtmr2 produces CMT4B1-like neuropathy with myelin outfoldings and impaired spermatogenesis. *J Cell Biol* 2004; 167: 711–721. DOI: 10.1083/jcb.200407010. PMID: 15557122.
31. Bucci C., Bakke O., Progidia C. Charcot–Marie–Tooth disease and intracellular traffic. *Progr Neurobiol* 2012; 99: 191–225. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.003. PMID: 22465036.
32. Murakami T., Kutoku Y., Nishimura H. et al. Mild phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 2013; 334: 176–179. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.001. PMID: 23962696.
33. Senderek J., Bergmann C., Weber S. et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 4B2/1p15. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 349–356. PMID: 12554688.
34. Zambon A.A., Natali Sora M.G., Cantarella G. et al. Vocal cord paralysis in Charcot–Marie–Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 487–491. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.01.006. PMID: 28190646.
35. Azzedine H., Bolino A., Taieb T. et al. Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1141–1153. DOI: 10.1086/375034. PMID: 12687498.
36. Negrão L., Almendra L., Ribeiro J. et al. Charcot–Marie–Tooth 4B2 caused by a novel mutation in the MTMR13/SBF2 gene in two related Portuguese families. *Acta Myol* 2014; 33: 144–148. PMID: 25873783.
37. Gabreels-Festen A., van Beersum S., Eshuis L. et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot–Marie–Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23–q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 569–574.
38. Vijay S., Chiu M., Dacks J.B., Roberts R.C. Exclusive expression of the Rab11 effector SH3TC2 in Schwann cells links integrin- $\alpha 6$ and myelin maintenance to Charcot–Marie–Tooth disease type 4C. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1279–1290. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.04.003. PMID: 27068304.
39. Berti C., Nodari A., Wrabetz L., Feltri M.L. Role of integrins in peripheral nerves and hereditary neuropathies. *NeuroMolecular Med* 2006; 8: 191–204. PMID: 16775376.
40. Jerath N.U., Mankodi A., Crawford T.O. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4C: novel mutations, clinical presentations, and diagnostic challenges. *Muscle Nerve* 2018; 57: 749–755. DOI: 10.1002/mus.25981. PMID: 28981955.
41. Yger M., Stojkovic T., Tardieu S. et al. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot–Marie–Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17: 112–122. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00382.x. PMID: 22462672.
42. Azzedine H., Ravisé N., Véry C. et al. Spine deformities in Charcot–Marie–Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology* 2006; 67: 602–606. PMID: 16924012.
43. Houlden H., Laura M., Ginsberg L. et al. The phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 264–269. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.01.006. PMID: 19272779.
44. Piscosquito G., Saveri P., Magri S. et al. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4). *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 142–149. DOI: 10.1111/jns.12175. PMID: 27231023.
45. Gooding R., Colomer J., King R. et al. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: e69. DOI: 10.1136/jmg.2005.034132. PMID: 16326826.
46. Gosselin I., Thiffault I., Tétrault M. et al. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 483–492. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.04.001. PMID: 18511281.

47. Azzedine H., Ravisé N., Tazir M. et al. Eight new mutations of the KIAA1985 gene associated with severe form of demyelinating autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4C) in 11 families and founder effects in families North African and European origin. *Eur J Neurol* 2005; 12: 26.
48. Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14: 214–217. PMID: 8841199.
49. Kalaydjieva L., Nikolova A., Turnev I. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121: 399–408. PMID: 9549516.
50. King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. Ndr1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 368–380. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
51. Askautrud H.A., Gjernes E., Gunnes G. et al. Global gene expression analysis reveals a link between NDRG1 and vesicle transport. *PLoS One* 2014; 9: e87268. DOI: 10.1371/journal.pone.0087268. PMID: 24498060.
52. Okuda T., Higashi Y., Kokame K. et al. Ndr1-deficient mice exhibit a progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3949–3956. PMID: 15082788.
53. Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 163–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
54. Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014; 345: 271–273. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.
55. Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 584–591. PMID: 11053686.
56. Piscoquito G., Magri S., Saveri P. et al. A novel NDRG1 mutation in a nonRomani patient with CMT4D/HMSNL-Lom. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 1: 47–50. DOI: 10.1111/jns.12201. PMID: 27982524.
57. Chen B., Niu S., Chen N. et al. A novel homozygous NDRG1 mutation in a Chinese patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D. *J Clin Neurosci* 2018; 53: 231–234. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.024. PMID: 29724652.
58. Sevilla T., Sivera R., Martínez-Rubio D. et al. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1548–1555. DOI: 10.1111/ene.12782. PMID: 26204789.
59. Svaren J., Meijer D. The molecular machinery of myelin gene transcription in Schwann cells. *Glia* 2008; 56: 1541–1551. DOI: 10.1002/glia.20767. PMID: 18803322.
60. Topilko P., Schneider-Maunoury S., Levi G. et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994; 371: 796–769. PMID: 7935840.
61. Decker L., Desmarquet-Trin-Dinh C., Taillebourg E. et al. Peripheral myelin maintenance is a dynamic process requiring constant Krox20 expression. *J Neurosci* 2006; 26: 9771–9779. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0716-06.2006. PMID: 16988048.
62. Warner L.E., Mancias P., Butler I.J. et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18: 382–384. PMID: 9537424.
63. Szigeti K., Wiszniewski W., Saifi G.M. et al. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations. *Neurogenetics* 2007; 8: 257–262. DOI: 10.1007/s10048-007-0094-0. PMID: 17717711.
64. Funalot B., Topilko P., Arroyo M.A. et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 719–723. DOI: 10.1002/ana.23527. PMID: 22522483.
65. Takashima H., Boerkoel C.F., De Jonghe P. et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002; 51: 709–715. PMID: 12112076.
66. Gillespie C.S., Sherman D.L., Blair G.E., Brophy P.J. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994; 12: 497–508. PMID: 8155317.
67. Scherer S.S., Xu Y.T., Bannerman P.G. et al. Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon-glia interactions and polarized localization during development. *Development* 1995; 121: 4265–4273. PMID: 8575326.
68. Sherman D.L., Fabrizi C., Gillespie C.S., Brophy P.J. Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001; 30: 677–687. PMID: 11430802.
69. Delague V., Bareil C., Tuffery S. et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236–243. DOI: 10.1086/302980. PMID: 10848494.
70. Tokunaga S., Hashiguchi A., Yoshimura A. et al. Late-onset Charcot-Marie-Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics* 2012; 13: 359–365. DOI: 10.1007/s10048-012-0338-5. PMID: 22847150.
71. Nouioua S., Hamadouche T., Funalot B. et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord* 2010; 21: 543–550. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.013. PMID: 21741241.
47. Azzedine H., Ravisé N., Tazir M. et al. Eight new mutations of the KIAA1985 gene associated with severe form of demyelinating autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4C) in 11 families and founder effects in families North African and European origin. *Eur J Neurol* 2005; 12: 26.
48. Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996; 14: 214–217. PMID: 8841199.
49. Kalaydjieva L., Nikolova A., Turnev I. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998; 121: 399–408. PMID: 9549516.
50. King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. Ndr1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 368–380. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
51. Askautrud H.A., Gjernes E., Gunnes G. et al. Global gene expression analysis reveals a link between NDRG1 and vesicle transport. *PLoS One* 2014; 9: e87268. DOI: 10.1371/journal.pone.0087268. PMID: 24498060.
52. Okuda T., Higashi Y., Kokame K. et al. Ndr1-deficient mice exhibit a progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3949–3956. PMID: 15082788.
53. Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 163–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
54. Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014; 345: 271–273. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.
55. Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 584–591. PMID: 11053686.
56. Piscoquito G., Magri S., Saveri P. et al. A novel NDRG1 mutation in a nonRomani patient with CMT4D/HMSNL-Lom. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 1: 47–50. DOI: 10.1111/jns.12201. PMID: 27982524.
57. Chen B., Niu S., Chen N. et al. A novel homozygous NDRG1 mutation in a Chinese patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D. *J Clin Neurosci* 2018; 53: 231–234. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.04.024. PMID: 29724652.
58. Sevilla T., Sivera R., Martínez-Rubio D. et al. The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1548–1555. DOI: 10.1111/ene.12782. PMID: 26204789.
59. Svaren J., Meijer D. The molecular machinery of myelin gene transcription in Schwann cells. *Glia* 2008; 56: 1541–1551. DOI: 10.1002/glia.20767. PMID: 18803322.
60. Topilko P., Schneider-Maunoury S., Levi G. et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994; 371: 796–769. PMID: 7935840.
61. Decker L., Desmarquet-Trin-Dinh C., Taillebourg E. et al. Peripheral myelin maintenance is a dynamic process requiring constant Krox20 expression. *J Neurosci* 2006; 26: 9771–9779. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0716-06.2006. PMID: 16988048.
62. Warner L.E., Mancias P., Butler I.J. et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998; 18: 382–384. PMID: 9537424.
63. Szigeti K., Wiszniewski W., Saifi G.M. et al. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with EGR2 mutations. *Neurogenetics* 2007; 8: 257–262. DOI: 10.1007/s10048-007-0094-0. PMID: 17717711.
64. Funalot B., Topilko P., Arroyo M.A. et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 719–723. DOI: 10.1002/ana.23527. PMID: 22522483.
65. Takashima H., Boerkoel C.F., De Jonghe P. et al. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 2002; 51: 709–715. PMID: 12112076.
66. Gillespie C.S., Sherman D.L., Blair G.E., Brophy P.J. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994; 12: 497–508. PMID: 8155317.
67. Scherer S.S., Xu Y.T., Bannerman P.G. et al. Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon-glia interactions and polarized localization during development. *Development* 1995; 121: 4265–4273. PMID: 8575326.
68. Sherman D.L., Fabrizi C., Gillespie C.S., Brophy P.J. Specific disruption of a Schwann cell dystrophin-related protein complex in a demyelinating neuropathy. *Neuron* 2001; 30: 677–687. PMID: 11430802.
69. Delague V., Bareil C., Tuffery S. et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236–243. DOI: 10.1086/302980. PMID: 10848494.
70. Tokunaga S., Hashiguchi A., Yoshimura A. et al. Late-onset Charcot-Marie-Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics* 2012; 13: 359–365. DOI: 10.1007/s10048-012-0338-5. PMID: 22847150.
71. Nouioua S., Hamadouche T., Funalot B. et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord* 2010; 21: 543–550. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.013. PMID: 21741241.

72. Thomas P.K., Kalaydjieva L., Youl B. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001; 50: 452–427. PMID: 11601496.
73. Hantke J., Chandler D., King R. et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy – Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1606–1614. DOI: 10.1038/ejhg.2009.99. PMID: 19536174.
74. Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565–570. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
75. Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016; 90: 161–165. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
76. Stendel C., Roos A., Deconinck T. et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, Frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 158–164. DOI: 10.1086/518770. PMID: 17564972.
77. Delague V., Jacquier A., Hamadouche T. et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1–16. DOI: 10.1086/518428. PMID: 17564959.
78. Sandre-Giovannoli A., Delague V., Hamadouche T. et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21–q13.11. *J Med Genet* 2005; 42: 260–265. DOI: 10.1136/jmg.2004.024364. PMID: 15744041.
79. Houlden H., Hammans S., Katifi H., Reilly M.M. A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H. *Neurology* 2009; 72: 617–620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000342463.35089.cc. PMID: 19221294.
80. Kondo D., Shinoda K., Yamashita K.I. et al. A novel mutation in FGD4 causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 959–961. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.07.011. PMID: 28847448.
81. Hyun Y.S., Lee J., Kim H.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4H resulting from compound heterozygous mutations in FGD4 from nonconsanguineous Korean families. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 460–469. DOI: 10.1111/ahg.12134. PMID: 26400421.
82. Boubaker C., Hsairi-Guidara I., Castro C. et al. A novel mutation in FGD4/FRABIN causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H in patients from a consanguineous Tunisian family. *Ann Hum Genet* 2013; 77: 336–343. DOI: 10.1111/ahg.12017. PMID: 23550889.
83. Chow C.Y., Landers J.E., Bergren S.K. et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 85–88. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.010. PMID: 19118816.
84. Osmanovic A., Rangnau I., Kosfeld A. et al. FIG4 variants in central European patients with amyotrophic lateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 324–331. DOI: 10.1038/ejhg.2016.186. PMID: 28051077.
85. Vaccari I., Carbone A., Previtali S.C. et al. Loss of Fig4 in both Schwann cells and motor neurons contributes to CMT4J neuropathy. *Human Mol Genet* 2015; 24: 383–396. DOI: 10.1093/hmg/ddu451. PMID: 25187576.
86. Nicholson G., Lenk G.M., Reddel S.W. et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4. *Brain* 2011; 134: 1959–1971. DOI: 10.1093/brain/awr148. PMID: 21705420.
87. Chow C.Y., Zhang Y., Dowling J.J. et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68–72. DOI: 10.1038/nature05876. PMID: 17572665.
88. Zhang X., Chow C.Y., Sahenk Z. et al. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain* 2008; 131: 1990–2001. DOI: 10.1093/brain/awn114. PMID: 18556664.
89. Hamadouche T., Poitelon Y., Genin E. et al. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot–Marie–Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 5): 590–597. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00456.x. PMID: 18549403.
90. Leal A., Morera B., Del Valle G. et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 269–274. PMID: 11112660.
91. Guernsey D.L., Jiang H., Bedard K. et al. Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *PLoS Genet* 2010; 6: pii: e1001081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001081. PMID: 20865121.
92. Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015; 84: 523–531. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
93. Ylikallio E., Pöyhönen R., Zimon M. et al. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2975–2983. DOI: 10.1093/hmg/ddt149. PMID: 23562820.
94. Dadali E.L., Sharkova I.V., Nikitin S.S., Kononov F.A. Новый аллельный вариант наследственной аутосомно-рецессивной моторно-сенсор-
72. Thomas P.K., Kalaydjieva L., Youl B. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001; 50: 452–427. PMID: 11601496.
73. Hantke J., Chandler D., King R. et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy – Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1606–1614. DOI: 10.1038/ejhg.2009.99. PMID: 19536174.
74. Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 2013; 83: 565–570. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
75. Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016; 90: 161–165. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
76. Stendel C., Roos A., Deconinck T. et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, Frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 158–164. DOI: 10.1086/518770. PMID: 17564972.
77. Delague V., Jacquier A., Hamadouche T. et al. Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 1–16. DOI: 10.1086/518428. PMID: 17564959.
78. Sandre-Giovannoli A., Delague V., Hamadouche T. et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot–Marie–Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21–q13.11. *J Med Genet* 2005; 42: 260–265. DOI: 10.1136/jmg.2004.024364. PMID: 15744041.
79. Houlden H., Hammans S., Katifi H., Reilly M.M. A novel Frabin (FGD4) nonsense mutation p.R275X associated with phenotypic variability in CMT4H. *Neurology* 2009; 72: 617–620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000342463.35089.cc. PMID: 19221294.
80. Kondo D., Shinoda K., Yamashita K.I. et al. A novel mutation in FGD4 causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H with cranial nerve involvement. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 959–961. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.07.011. PMID: 28847448.
81. Hyun Y.S., Lee J., Kim H.J. et al. Charcot–Marie–Tooth disease type 4H resulting from compound heterozygous mutations in FGD4 from nonconsanguineous Korean families. *Ann Hum Genet* 2015; 79: 460–469. DOI: 10.1111/ahg.12134. PMID: 26400421.
82. Boubaker C., Hsairi-Guidara I., Castro C. et al. A novel mutation in FGD4/FRABIN causes Charcot–Marie–Tooth disease type 4H in patients from a consanguineous Tunisian family. *Ann Hum Genet* 2013; 77: 336–343. DOI: 10.1111/ahg.12017. PMID: 23550889.
83. Chow C.Y., Landers J.E., Bergren S.K. et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 85–88. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.010. PMID: 19118816.
84. Osmanovic A., Rangnau I., Kosfeld A. et al. FIG4 variants in central European patients with amyotrophic lateral sclerosis: a whole-exome and targeted sequencing study. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 324–331. DOI: 10.1038/ejhg.2016.186. PMID: 28051077.
85. Vaccari I., Carbone A., Previtali S.C. et al. Loss of Fig4 in both Schwann cells and motor neurons contributes to CMT4J neuropathy. *Human Mol Genet* 2015; 24: 383–396. DOI: 10.1093/hmg/ddu451. PMID: 25187576.
86. Nicholson G., Lenk G.M., Reddel S.W. et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P2 phosphatase FIG4. *Brain* 2011; 134: 1959–1971. DOI: 10.1093/brain/awr148. PMID: 21705420.
87. Chow C.Y., Zhang Y., Dowling J.J. et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 2007; 448: 68–72. DOI: 10.1038/nature05876. PMID: 17572665.
88. Zhang X., Chow C.Y., Sahenk Z. et al. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain* 2008; 131: 1990–2001. DOI: 10.1093/brain/awn114. PMID: 18556664.
89. Hamadouche T., Poitelon Y., Genin E. et al. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot–Marie–Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 5): 590–597. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00456.x. PMID: 18549403.
90. Leal A., Morera B., Del Valle G. et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 269–274. PMID: 11112660.
91. Guernsey D.L., Jiang H., Bedard K. et al. Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot–Marie–Tooth disease. *PLoS Genet* 2010; 6: pii: e1001081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001081. PMID: 20865121.
92. Schottmann G., Jungbluth H., Schara U. et al. Recessive truncating IGHMBP2 mutations presenting as axonal sensorimotor neuropathy. *Neurology* 2015; 84: 523–531. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001220. PMID: 25568292.
93. Ylikallio E., Pöyhönen R., Zimon M. et al. Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2975–2983. DOI: 10.1093/hmg/ddt149. PMID: 23562820.
94. Dadali E.L., Sharkova I.V., Nikitin S.S., Kononov F.A. [New allelic variant of autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy type 2S result-

- ной нейропатии 2S типа, обусловленный мутациями в гене *IGHMBP2*. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(2): 52–57. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57.
95. Tan C.A., Rabideau M., Blevins A. et al. Autosomal recessive MFN2-related Charcot–Marie–Tooth disease with diaphragmatic weakness: Case report and literature review. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1580–1584. DOI: 10.1002/ajmg.a.37611. PMID: 26955893.
96. Barhoumi C., Amouri R., Ben Hamida C. et al. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot–Marie–Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 27–34. PMID: 11166163.
97. Ylikallio E., Woldegebriel R., Tumiati M. et al. MCM3AP in recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathy and mild intellectual disability. *Brain* 2017; 140: 2093–2103. DOI: 10.1093/brain/awx138. PMID: 28633435.
98. Kim H.J., Hong Y.B., Park J.-M. et al. Mutations in the PLEKHG5 gene is relevant with autosomal recessive intermediate Charcot–Marie–Tooth disease. *Orph J Rare Dis* 2013; 8: 104. DOI: 10.1186/1750-1172-8-104. PMID: 23844677.
99. Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015; 16: 43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
100. Дадали Е.Л., Никитин С.С., Курбатов С.А. и др. Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(3): 47–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55.
101. Zimoň M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–1083. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
102. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 893–906. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00050-3. PMID: 23931820.
103. Dietrich P., Dragatsis I. Familial dysautonomia: mechanisms and models. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 497–514. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335. PMID: 27561110.
104. Шагина О.А., Миловидова Т.Б., Булах М.В., Поляков А.В. Исследование рецессивных форм НМСН у российских больных с использованием новой медицинской технологии «Система детекции в одной пробирке частых мутаций при рецессивных наследственных моторно-сенсорных нейропатиях». *Медицинская генетика* 2016; 15(3): 35–39.
- ed from mutations in gene *IGHMBP2*. *Nervno-myshechnye bolezni* 2016; 6(2): 52–57. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-52-57. (In Russ.)
95. Tan C.A., Rabideau M., Blevins A. et al. Autosomal recessive MFN2-related Charcot–Marie–Tooth disease with diaphragmatic weakness: Case report and literature review. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1580–1584. DOI: 10.1002/ajmg.a.37611. PMID: 26955893.
96. Barhoumi C., Amouri R., Ben Hamida C. et al. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot–Marie–Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 27–34. PMID: 11166163.
97. Ylikallio E., Woldegebriel R., Tumiati M. et al. MCM3AP in recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathy and mild intellectual disability. *Brain* 2017; 140: 2093–2103. DOI: 10.1093/brain/awx138. PMID: 28633435.
98. Kim H.J., Hong Y.B., Park J.-M. et al. Mutations in the PLEKHG5 gene is relevant with autosomal recessive intermediate Charcot–Marie–Tooth disease. *Orph J Rare Dis* 2013; 8: 104. DOI: 10.1186/1750-1172-8-104. PMID: 23844677.
99. Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015; 16: 43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
100. Dadali E.L., Nikitin S.S., Kurbatov S.A. et al. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients]. *Nervno-myshechnye bolezni* 2017; 7(3): 47–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55. (In Russ.)
101. Zimoň M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–1083. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
102. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 893–906. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00050-3. PMID: 23931820.
103. Dietrich P., Dragatsis I. Familial dysautonomia: mechanisms and models. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 497–514. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335. PMID: 27561110.
104. Shchagina O.A., Milovidova T.B., Bulakh M.V., Polyakov A.V. [The study of autosomal recessive CMT-disease with using a new medical technologies «One tube detection system for most common recessive CMT-mutation»]. *Meditsinskaya genetika* 2016; 15(3): 35–39. (In Russ.)

Поступила 10.08.2018

Принята в печать 13.12.2018

Received 10.08.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Муртазина Айсылу Фанзировна – РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия, ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-7023-7378;

Шагина Ольга Анатольевна – к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики, зав. лаб. молекулярно-генетической диагностики № 1, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;

Никитин Сергей Сергеевич – д.м.н., проф., председатель РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», ген. дир., невролог МЦ «Практическая неврология», Москва, Россия;

Дадали Елена Леонидовна – д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделом, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;

Поляков Александр Владимирович – д.б.н., проф. РАН, зав. лаб. ДНУК-диагностики, генетик ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

Information about the authors: Aisylu F. Murtazina, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia; orcid.org/0000-0001-7023-7378;

Olga A. Schagina, PhD (Med.), leading researcher of DNA-diagnostics laboratory, Head of molecular genetics diagnostics laboratory No. 1, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

Sergey S. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chairman, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, General Director, neurologist, Medical Center “Practical Neurology”, Moscow, Russia;

Elena L. Dadali, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of scientific advisory department, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia;

Alexander V. Polyakov, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of DNA-diagnostics laboratory, genetics specialist, Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

Современные нейрохирургические подходы к терапии структурных эпилепсий

А.Р. Ситников¹, В.А. Скоробогатова², Н.Н. Маслова²

¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия

Фармакорезистентная эпилепсия по-прежнему представляет нерешенную проблему современной неврологии. Актуальные нейрохирургические методики позволяют эффективно справиться с ней у ряда пациентов, на протяжении многих лет страдавших медикаментозно некупируемыми приступами. В обзоре рассмотрены современные нейрохирургические подходы в лечении эпилепсии, основные вопросы предоперационной диагностики и показания для нейрохирургического лечения. Представлен клинический случай пациентки, которой была успешно проведена стереотаксическая установка электродов в области передних таламических ядер со значительным клиническим улучшением по результатам динамического наблюдения.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, глубокая стимуляция мозга, передние таламические ядра, ответная нейростимуляция.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Ивановское ш., д. 3. ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр». E-mail: neuro77@gmail.com. Ситников А.Р.

Для цитирования: Ситников А.Р., Скоробогатова В.А., Маслова Н.Н. Современные нейрохирургические подходы к терапии структурных эпилепсий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 70–77.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.8

Current neurosurgical approaches to treatment of structural epilepsies

Andrey R. Sitnikov¹, Victoria A. Skorobogatova², Natalia N. Maslova²

¹Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia;

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

The drug-resistant epilepsy remains one of the major problems in contemporary neurology. However, the new surgical approaches showed their great efficacy in treatment of patients with intractable seizures. The relevant neurosurgical methods of epilepsy treatment, as well as the issues of preoperative diagnostics and indications for operative treatment are described in this review. We also present a clinical case which demonstrates the successful treatment of patient with drug-resistant epilepsy who underwent stereotaxic implantation of electrodes in the anterior thalamic nuclei followed by significant clinical improvement.

Keywords: epilepsy, pharmacoresistance, deep brain stimulation, anterior thalamic nuclei, responsive neurostimulation.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Ivankovskoe shosse, 3. Medical Rehabilitation Center. E-mail: neuro77@gmail.com. Sitnikov A.R.

For citation: Sitnikov A.R., Skorobogatova V.A., Maslova N.N. Current neurosurgical approaches to treatment of structural epilepsies. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 70–77. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.8

Введение

Структурные эпилепсии могут дебютировать в любом возрасте и объединяют часто встречающиеся и многочисленные эпилептические синдромы. При этом нейровизуализация в нейрохирургической диагностике имеет безусловно основополагающее значение, т.к. позволяет идентифицировать морфологическую аномалию, лежащую в основе патогенеза (опухоль, врожденную аномалию развития, кортикальную атрофию, глиальный рубец). В связи с этим методы нейровизуализации эпилепсии постоянно совершенствуются и помогают выставить диагноз эпилептического синдрома.

Отдельную проблему после установления эпилептического синдрома представляет фармакорезистентность (ФР). Не всегда даже адекватный подбор доз противоэпилептических препаратов (ПЭП) позволяет достичь полного купирования приступов. В то же время хирургические методики лечения эффективны у многих пациентов с ФР-эпилепсией, но до сих пор используются недостаточно широко [1]. J.Jr. Engel и соавт. в ходе анкетирования у 64% пациентов с эпилепсией височной доли, которым было произведено хирургическое вмешательство, зафиксировали полное освобождение от приступов [2]. По данным другого анкетирования, полное освобождение от приступов было зафиксиро-

ровано в 85% случаев [3]. В настоящее время постоянно совершенствуемые нейрохирургические методики входят в стандарт лечения пациентов с ФР-эпилепсиями. При этом ряд авторов отмечают, что хирургическое лечение целесообразно проводить как можно раньше от дебюта эпилепсии для повышения шансов на успешное и раннее восстановление после операции, а также минимизации рисков негативных социальных и психологических последствий [4].

Причины низкой частоты использования нейрохирургического лечения

Главными причинами низкой популярности нейрохирургических методик остаются опасения возникновения осложнений, сомнения в оправданности рисков, а также высокая стоимость. В связи с этим необходимо отметить, что риск инвалидности и смертности от повторяющихся некупирующихся судорог в целом существенно выше, чем от предполагаемого хирургического лечения. Кроме того, стоимость лечения обходится государству дешевле, чем обеспечение пациентов с инвалидностью [5]. Стабильной остается практика отсрочки проведения хирургического лечения, а количество обращений в центры хирургии эпилепсии за последние годы даже несколько снизилось [6]. Это может быть связано с сокращением числа пациентов с медиальной височной эпилепсией, а также с тем, что, например, в США многие пациенты с эпилепсией проходят хирургическое лечение в обычных больницах, где исходы, как правило, менее благоприятны [7, 8].

Растущая роль нейровизуализации в отборе пациентов

Медиальная височная эпилепсия остается основным эпилептическим синдромом, хорошо поддающимся хирургическому лечению. Более скромные результаты демонстрирует хирургическая тактика в случае фокальной кортикальной дисплазии и диффузных кортикальных поражений, ограниченных одним полушарием. Поразительные исходы могут быть достигнуты у пациентов с множественными поражениями, в том числе при туберозном склерозе. Главным прогностическим признаком успешного хирургического лечения является обнаружение на МРТ отдельного структурного поражения в зоне коры, которое может быть безопасно удалено, и которое совпадает с локализацией иктальных ЭЭГ-изменений. Напротив, наличие генерализованных тонико-клонических приступов, нормальная МРТ, экстратемпоральная локализация очагов, снижение интеллекта и коморбидная психиатрическая симптоматика снижают шансы на успешное хирургическое лечение [9].

Предварительная оценка на этапе предоперационных обследований проводится с целью локализовать эпилептогенную зону и определить риск развития неврологического дефицита в результате ее резекции. Оценка включает в себя анализ семиологии приступов, данных ЭЭГ, других нейрофизиологических обследований и данных нейровизуализации. К хирургически удаляемым поражениям головного мозга относят аномалии развития, инфекционные поражения, новообразования, последствия инсульта и травмы, артериовенозные мальформации. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) включила МРТ с высоким разрешением и напряженностью 3 Т в протокол обследования пациентов с эпилепсией как основную нейровизуализационную методику. Она обеспечивает лучшую визуализацию поражений, чем МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Волюметрические T1-взвешенные

градиент-вызванные эхо-изображения (GRE) обеспечивают наиболее четкое разграничение серого и белого вещества, что широко применяется при обнаружении даже незначительных мальформаций кортикального развития [10]. Использование гадолиния в качестве контраста рекомендовано при подозрении на опухоль или инфекцию [11]. Использование таких T2 последовательностей, как GRE и SWI (чувствительно-взвешенные изображения), позволяет визуализировать мелкие геморагические поражения за счет градиентного эхо-сканирования и получения высококонтрастных изображений. Как правило, склероз гиппокампа относится к наиболее часто обнаруживаемым патологиям при медиальной височной эпилепсии и характеризуется гиппокампальной атрофией с гиперинтенсивным T2-сигналом.

Если по результатам МРТ и видеоЭЭГ-мониторинга, а также нейрофизиологических и нейропсихиатрических исследований нельзя с достоверностью определить, затрагивает ли потенциально резецируемая область коры функционально значимые области, ответственные за речь, зрение, чувствительность и моторику, необходимо дополнительно провести функциональную МРТ (фМРТ) и транскраниальную магнитную стимуляцию [12].

В том случае, если все применяемые классические методы диагностики не позволяют с достоверностью определить границы резецируемой области коры, а данные МРТ discordантны с данными ЭЭГ, применяются радионуклидные методы диагностики: позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную позитронную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [13].

Традиционные и новые методики нейрохирургического лечения эпилепсии

Некоторые виды резекций могут проводиться стандартизованно при наличии хорошо ограниченной эпилептогенной зоны: например, передние височные резекции в случае медиальной височной эпилепсии и гемисферэктомии (или гемисферотомии) при обширных поражениях мозга. Резекции неокортекса определяются близостью резецируемой эпилептогенной зоны к функциональной коре, ответственной за речь и движения. Нейромодулирующие операции включают стимуляцию блуждающего нерва, глубокую стимуляцию мозга и ответную нейростимуляцию. Нейромодулирующие операции, как правило, могут облегчить тяжесть приступов и снизить их частоту, но не всегда позволяют добиться полного освобождения от приступов [14]. К традиционным нейрохирургическим методикам относят резекции различной локализации и каллозотомию.

Резекция височной доли. Самая распространенная передняя височная резекция представляет собой резекцию до 4,5 см неокортекса, измеряемого от височного полюса с целью минимизировать возможный неврологический дефицит, и изолированную резекцию амигдалы, гиппокампа, парагиппокампа и височно-затылочной извилины (поле 37 по Бродману) через височный рог бокового желудочка. Только амигдалогиппокампэктомия была ассоциирована с лучшей памятью после операции, чем сочетанная височная и гиппокампальная резекция [15].

Резекция лобной доли. Резекции лобной доли проводятся в 30% случаев всех вмешательств по поводу эпилепсии. Клиническая ремиссия в течение года наблюдается у 45% па-

циентов, которым была проведена данная операция [16]. Эпилептогенная зона, как правило, выходит за границы аномалий, выявляемых на МРТ, и для определения границ резекции используют интраоперационную электрокортикографию.

Резекция островка. Клиническая ремиссия составляет от 60–75% и 84% – в случае опухолей островковой доли. Резекции островка требуют особо тщательного предоперационного анализа оправданности риска, особенно при резекции в доминантном по речи полушарии [17].

Резекция теменной доли. Теменные приступы неоднородны по клиническим проявлениям, но все они могут проявляться соматосенсорными расстройствами, головокружением, психиатрической симптоматикой и дисфункцией речи. Распространение эпилептогенного очага на лобные доли приводит к гиперкинезам, а его переход на височные доли может проявляться автоматизмами. Частота исходов класса Engel I (полное прекращение приступов) составляет 45–78% в зависимости от зоны фокальных поражений на МРТ [18].

Резекция затылочной доли. Интериктальные спайки в затылочных отведениях регистрируются только в 17% случаев. Резекция клинически успешна: исходов класса Engel I удается добиться в 65% случаев. Однако отдельно стоит учитывать высокий риск повреждения зрительной коры [19, 20].

Каллозотомия. Каллозотомия – паллиативная операция для пациентов с генерализованной формой эпилепсии диффузного билатерального или унилатерального происхождения со стремительной генерализацией. Выделяют модификации данной операции: переднюю, заднюю и тотальную каллозотомию [21]. Первоначально осуществляют переднюю каллозотомию, в случае ее неэффективности впоследствии проводится тотальная модификация. Задняя каллозотомия – наиболее щадящая и сохраняет связи между лобными долями [22]. Метаанализ показал снижение частоты приступов на 59% после передней каллозотомии в сравнении с 88% после тотальной операции [23].

К одной из новых перспективных методик можно отнести стереотаксическую радиохирургию. Число клинических исходов класса Engel I при использовании данной методики может достигать 86% [24]. К побочным эффектам после операции можно отнести головные боли и отек мозга, возможны транзиторное повышение частоты фокальных приступов в первые месяцы после операции, а также радионекроз [25]. В настоящее время стереотаксическая радиохирургия используется не так широко, но в перспективе могут рассматриваться каллозотомия и удаление гипоталамической гамартумы с применением гамма-ножа.

К другой современной методике лечения эпилепсии можно отнести лазерно-индуцированную термотерапию (лазерную термокоагуляцию) под контролем МРТ. Лазерная термокоагуляция позволяет производить фокальную абляцию диаметром 5–20 мм. Нагрев лазера отслеживается в реальном времени с помощью МРТ-термографии, что обеспечивает исключительно высокий контроль зоны абляции. При использовании стереоэлектронцефалографических электродов траектория действия лазера должна быть нацелена на максимальную абляцию гиппокампа и амигдалы. При этом важно не затронуть боковой желудочек и сосуды мозга. Компьютеризированные технологии позволяют

увеличить объем абляции и снизить риск нежелательных осложнений [26, 27]. При целенаправленном сравнении лазерно-индуцированной термотерапии под контролем МРТ дала результаты, сравнимые с традиционными нейрохирургическими методиками. При этом когнитивные исходы при лазерно-индуцированной термотерапии более благоприятны, она может проводиться неоднократно и не препятствует дальнейшему нейрохирургическому лечению в случае недостаточной клинической эффективности. Таким образом, лазерная термокоагуляция гиппокампа и амигдалы может рассматриваться как терапия первой линии при медиальной височной эпилепсии [27].

Для стереотаксических вмешательств в лечении фармако-резистентной эпилепсии описаны несколько целей, включая медиальные отделы височных долей, хвостатое ядро, мозжечок, центропромежуточные ядра таламуса, субталамические ядра и передние таламические ядра [28, 29].

Из вышеперечисленных целей вмешательства на переднем таламическом ядре продемонстрировали наибольшую эффективность в подавлении приступов при фармако-резистентной эпилепсии. В большинстве исследований отмечено эффективное подавление частоты приступов при использовании высокочастотной стимуляции в циклическом режиме [30, 31]. Передние таламические ядра являются частью круга Пейпеца, проецируются в основном на поясные извилины, гиппокамп и медиобазальные отделы лобных долей, получая афферентные влияния из маммиллярных тел. Через эти связи передние таламические ядра способны оказывать влияние на основные лимбические структуры, включая энторинальную кору и гиппокамп. В настоящее время стимуляция переднего таламического ядра одобрена FDA как метод лечения фармако-резистентной эпилепсии.

Клинический случай

Пациентка С., 39 лет, госпитализирована с жалобами на периодические непровоцируемые судорожные приступы, сопровождающиеся потерей сознания и самопроизвольным мочеиспусканием. Первый приступ развился в возрасте 18 лет, с нарастанием частоты приступов до 4 раз в сутки и последующим снижением до 1 в месяц на фоне приема ламиктала 300 мг/сут и финлепсин-ретарда 1200 мг/сут. При поступлении состояние пациентки удовлетворительное. Неврологический осмотр до оперативного вмешательства выявил умеренное снижение интеллектуально-мнестических функций без очаговых неврологических симптомов. МРТ головного мозга не выявила условно-эпилептогенных поражений.

По данным продленного ЭЭГ-видеомониторинга при поступлении, выявлены выраженные изменения ЭЭГ регуляторного характера. Во время исследования в правой и левой лобно-височных областях зарегистрирована эпилептическая активность высокого индекса пароксизмальности (рис. 1).

21.09.2016 пациентке выполнена стереотаксическая установка внутримозговых электродов в передние таламические ядра (ANT) с двух сторон с интраоперационным микроэлектродным анализом. Комиссуральные координаты переднего таламического ядра слева AC – PC 2.0 (ant), Lat 5.5, Vert. 11.4 (sup.), длина ядра слева, по данным микроэлектродного анализа, составила 2,5 мм. Комиссуральные

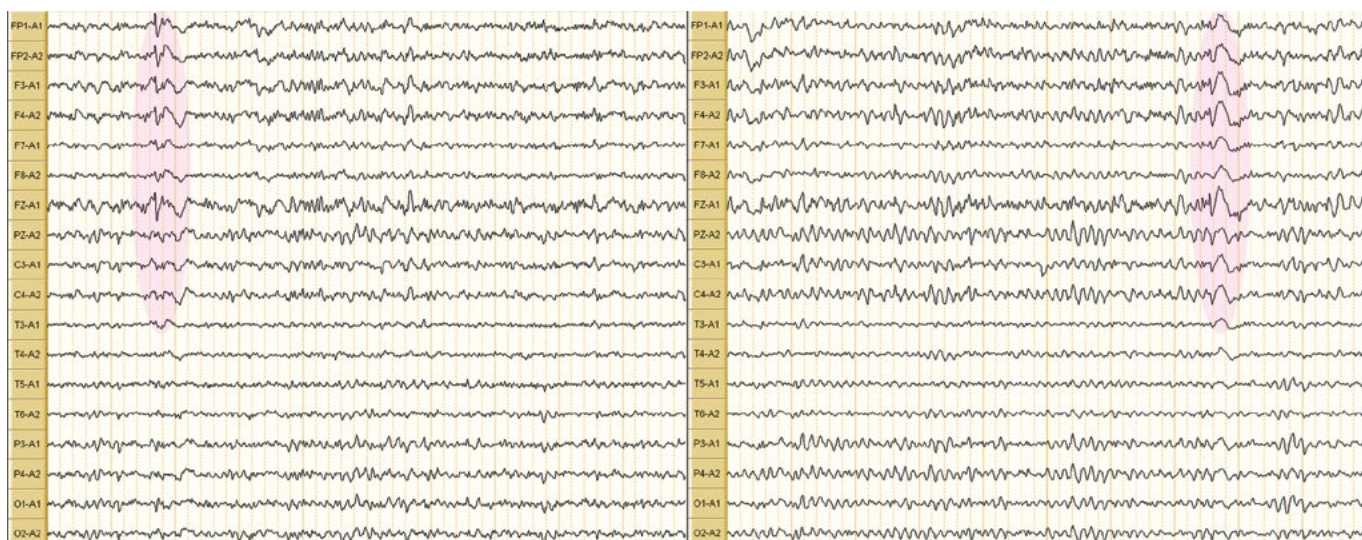


Рис. 1. Фрагменты ЭЭГ пациентки С. до стимуляции.

Регистрируются разряды пик–волна с преобладанием высокого индекса пароксизмальности в левой лобно-центральной области и в правой лобно-центральной области (выделено цветом)

Fig. 1. EEG of patient C. before stimulation.

Spike-wave discharges are seen in left frontocentral and right frontocentral regions (emphasized in color)

координаты ANT справа: AC – PC 1.3 (ant), Lat 4.9, Vert. 13.1 (sup), длина ядра справа – 2,7 мм. Послеоперационное исследование МРТ подтвердило расположение имплантированных электродов в пределах заданных стереотаксических целей с обеих сторон (рис. 2), после чего пациентке был имплантирован постоянный генератор импульсов.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2-е сутки после операции проведено включение генератора импульсов, подобраны следующие параметры постоянной биполярной стимуляции: –1+Stim/–9+Stim с частотой 112 Гц, шириной импульса 60 мс и силой тока 3,5 мА.

При продленном ЭЭГ-видеомониторинге в раннем послеоперационном периоде зарегистрирована положительная динамика в виде отсутствия серийных разрядов острая-острая-медленная волна (рис. 3).

Катамнез на протяжении 2 лет подтвердил отсутствие приступов в послеоперационном периоде (Engel 1), пациентка находится на терапии ламикталом 100 мг/сут и кепрой 1000 мг/сут с постепенным снижением дозировок препаратов. В интеллектуально-мнестическом статусе отмечено улучшение памяти, мотивации и скорости мыслительных реакций.

Ответная нейростимуляция при эпилепсии представляет собой использование имплантируемого в головной мозг устройства, которое посылает электрические импульсы в ответ на регистрацию начинающихся судорог. В настоящее время ответная нейростимуляция рассматривается как эффективный и безопасный метод лечения ФР-эпилепсии у лиц старше 18 лет, но все еще не одобрена для лечения детей с эпилепсией, плохо отвечающих на консервативную терапию [32]. Проблема в том, что применение ответной нейростимуляции у детей имеет множество ограничений. Так, нейростимулятор обычно имплантируется посредством проведения краниоэктомии, что делает использование данного метода лечения невозможным у детей с незавершенным формированием костей черепа [33]. С другой

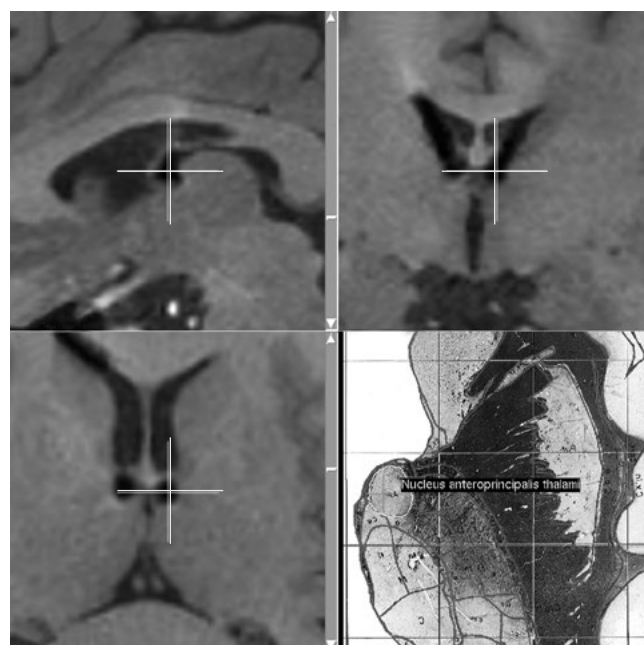


Рис. 2. Послеоперационное МРТ пациентки С.

Послеоперационное МРТ головного мозга демонстрирует расположение стимулирующих электродов в передних таламических ядрах и совмещено с данными стереотаксического атласа Schaltenbrand and Wahren

Fig. 2. Postoperative MRI of patient C.

Postoperative MRI shows the position of stimulating electrodes in anterior thalamic nuclei. MR image is combined with data from Schaltenbrand and Wahren stereotaxic atlas

точки зрения, учитывая пластичность детского мозга, можно предполагать, что именно он наиболее чувствителен к адаптивным изменениям в работе нейросетей в ответ на прямую электрическую стимуляцию. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения применения ответной нейростимуляции в целом и особенно у детей [34].

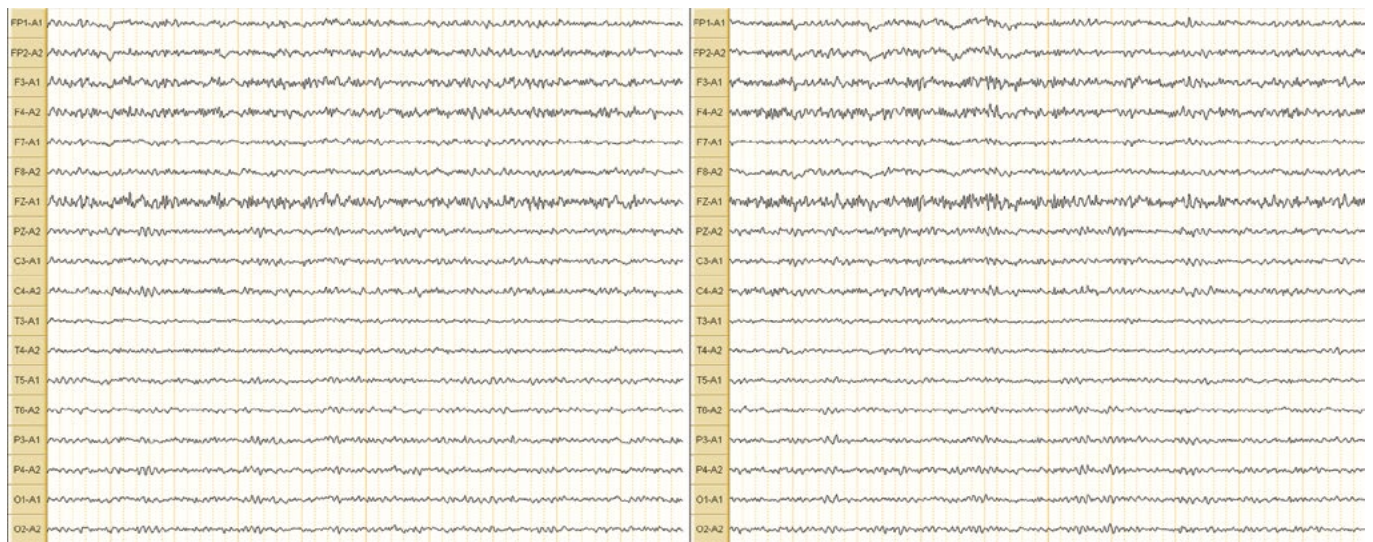


Рис. 3. ЭЭГ-мониторинг пациентки С. после стимуляции.
Фрагменты ЭЭГ-мониторинга через 20 мес после начала стимуляции, демонстрирующие отсутствие разрядной активности на фоне стабилизации параметров биоэлектрической активности мозга

Fig. 3. EEG-monitoring of patient C. after stimulation.
EEG-monitoring 20 months after beginning of stimulation clearly demonstrates absence of paroxysmal activity and stabilization of the brain electrical activity

Нейропсихологическая оценка и хирургическое лечение эпилепсии

Когнитивный дефицит при эпилепсии может развиваться вследствие структурной патологии мозга, продолжительных судорог, интериктальных разрядов, приема ПЭП, а также при наличии коморбидной психиатрической симптоматики [35, 36].

Методы нейропсихологической оценки входят в перечень обследования пациентов перед операцией, т.к. помогают более четко определить место дисфункции. Однако компенсаторные механизмы могут проявляться в противоречивых выводах. Например, структурная эпилепсия с дебютом в раннем детском возрасте может быть причиной того, что за речь будет отвечать изначально недоминантное полушарие (миграция функций вследствие нейрональной пластичности), вследствие чего будут подавляться невербальные функции контрлатерального полушария [37]. фМРТ и нейропсихологические тесты помогают оценить функцию контрлатерального полушария.

Послеоперационные результаты и определяющие их факторы

Несмотря на то, что стабилизация состояния и остановка приступов является приоритетной задачей, нельзя забывать о том, что любое хирургическое вмешательство несет определенный риск когнитивного снижения. Однако длительный прием ПЭП также может приводить к ухудшению когнитивных функций. К факторам, определяющим когнитивный исход после операции, относятся: вид, объем и локализация хирургического вмешательства, селективность проведенной манипуляции при отделении эпилептогенной зоны от функциональной коры (возможные осложнения и коллатеральные повреждения), уровень функциональной пластичности (возраст и пол пациента), индивидуальные компенсаторные возможности мозга (функциональная целостность оставшихся после резекции и гомологичных

контрлатеральных структур), послеоперационный контроль эпилептической активности, качественные и количественные изменения в режиме приема ПЭП [38]. Коллатеральные повреждения и возможные осложнения при «классических» резекциях, очевидно, оказывают негативный эффект на когнитивные функции. Поэтому при нейропсихологической оценке на первое место выходят более селективные и «щадящие» методики, такие как стереотаксическая термокоагуляция.

Резекция дисфункциональной ткани мозга, как правило, сопряжена с низким риском, тогда как резекция функциональных тканей несет в себе высокий риск ухудшения когнитивных функций. Основным методом диагностики при прогнозировании когнитивного дефицита, в частности, снижения кратковременной памяти после передней височной резекции, является фМРТ. Ключевую роль для сохранения памяти при резекции играет сохранение заднего гиппокампа, поэтому билатеральный гиппокампальный склероз, выявляемый на МРТ, повышает факторы риска когнитивного дефицита для такого пациента. Другие факторы, ассоциируемые с неблагоприятным когнитивным исходом, включают отсутствие морфологических изменений на МРТ и неизмененный нейропсихологический профиль пациента до оперативного вмешательства [39].

Заключение

ФР-эпилепсия по-прежнему представляет существенную проблему современной клинической неврологии. Одними из основных способов ее терапии являются постоянно совершенствуемые нейрохирургические методики. Спектр нейрохирургических вмешательств чрезвычайно широк, но у каждого из способов есть свои достоинства и ограничения. Так, традиционные резекции доли мозга более эффективны, чем современные нейромодулирующие операции, но в то же время являются более радикальным вмешательством, сопряженным с высоким риском остаточного неврологического дефицита. Нейромодулирующие операции

(глубокая стимуляция мозга, стимуляция блуждающего нерва, ответная нейростимуляция) и современные модифицирующие нейрхирургические операции (стереотаксическая радиохирurgia, лазерная термокоагуляция) более безопасны и могут использоваться при лечении ФР-эпилепсии как терапия первой линии, так и самостоятельно в случае высокой клинической эффективности. Критерием ожидаемой успешности и оправданности любого нейрхирургического вмешательства до сих пор являются морфологические аномалии, выявляемые на МРТ. Для каждого пациента риск и потенциальную выгоду от проведения операции необходимо оценивать индивидуально, исходя из всего комплекса данных: анализа семиологии приступов, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований, возраста пациента и его функциональных резервных возможностей.

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

Список литературы

- Engel J.Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy. The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016; 87: 2483–2489. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003407. PMID: 27920283.
- Engel J.Jr., Wiebe S., French J. et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 538–547. PMID: 12601090.
- Engel J.Jr, McDermott M.P., Wiebe S. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *JAMA* 2012; 307: 922–930. DOI: 10.1001/jama.2012.220. PMID: 22396514.
- Berg A.T., Langfitt J., Shinnar S. et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186–190. PMID: 12552028.
- Picot M.C., Jausse A., Neveu D. et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5-year follow-up study. *Epilepsia* 2016; 57: 1669–1679. DOI: 10.1111/epi.13492. PMID: 27595433.
- Englot D.J., Ouyang D., Garcia P.A. et al. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990–2008. *Neurology* 2012; 78:1200–1206. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318250d7ea. PMID: 22442428.
- Choi H., Carlino R., Heiman G. et al. Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. *Epilepsy Res* 2009; 86: 224–227. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2009.05.014. PMID: 19581072.
- Haneef Z., Stern J., Dewar S., Engel J.Jr. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75: 699–704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ee457. PMID: 20733145.
- Bell G.S., de Tisi J., Gonzalez-Fraile J.C. et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 933–940. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316211. PMID: 28870986.
- Woermann F.G., Barker G.J., Birnie K.D. et al. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 656–664. PMID: 9810933.
- Friedman E. Epilepsy imaging in adults: getting it right. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 1093–1103. DOI: 10.2214/AJR.13.12035. PMID: 25341150.
- Bauer P.R., Reitsma J.B., Houweling B.M. et al. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 581–588. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305659. PMID: 23986313.
- Paldino M.J., Yang E., Jones J.Y. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of PET/MRI to PET/CT-acquired FDG brain exams for seizure focus detection: a prospective study. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1500–1507. DOI: 10.1007/s00247-017-3888-8. PMID: 28512714.
- Duncan J.S., Hamani C. Stimulating the brain for epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 768–769. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001297. PMID: 25616484.
- Helmstaedter P., Richter S., Röske S. et al. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:88–97. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01386.x. PMID: 17941848.
- Englot D.J., Wang D.D., Rolston J.D. et al. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2012; 116: 1042–1048. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111620. PMID: 22304450.
- Laoprasert P., Ojemann J.G., Handler M.H. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia* 2017; 58(suppl 1): 35–45. DOI: 10.1111/epi.13682. PMID: 28386920.
- Asadollahi M., Sperling M.R., Rabiei A.H., Asadi-Pooya A.A. Drug-resistant parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and surgery outcome. *Epileptic Disord* 2017; 19: 35–39. DOI: 10.1684/epd.2017.0893. PMID: 28256447.
- Salanova V., Andermann F., Olivier A. et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115(Pt 6): 1655–1680. PMID: 1486456.
- Harward S.C., Chen W.C., Rolston J.D. et al. Seizure outcomes in occipital lobe and posterior quadrant epilepsy surgery: a systematic review and meta-analy-

References

- Engel J.Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy. The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016; 87: 2483–2489. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003407. PMID: 27920283.
- Engel J.Jr., Wiebe S., French J. et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 538–547. PMID: 12601090.
- Engel J.Jr, McDermott M.P., Wiebe S. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *JAMA* 2012; 307: 922–930. DOI: 10.1001/jama.2012.220. PMID: 22396514.
- Berg A.T., Langfitt J., Shinnar S. et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186–190. PMID: 12552028.
- Picot M.C., Jausse A., Neveu D. et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5-year follow-up study. *Epilepsia* 2016; 57: 1669–1679. DOI: 10.1111/epi.13492. PMID: 27595433.
- Englot D.J., Ouyang D., Garcia P.A. et al. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990–2008. *Neurology* 2012; 78:1200–1206. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318250d7ea. PMID: 22442428.
- Choi H., Carlino R., Heiman G. et al. Evaluation of duration of epilepsy prior to temporal lobe epilepsy surgery during the past two decades. *Epilepsy Res* 2009; 86: 224–227. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2009.05.014. PMID: 19581072.
- Haneef Z., Stern J., Dewar S., Engel J.Jr. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010; 75: 699–704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ee457. PMID: 20733145.
- Bell G.S., de Tisi J., Gonzalez-Fraile J.C. et al. Factors affecting seizure outcome after epilepsy surgery: an observational series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 933–940. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316211. PMID: 28870986.
- Woermann F.G., Barker G.J., Birnie K.D. et al. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 656–664. PMID: 9810933.
- Friedman E. Epilepsy imaging in adults: getting it right. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 1093–1103. DOI: 10.2214/AJR.13.12035. PMID: 25341150.
- Bauer P.R., Reitsma J.B., Houweling B.M. et al. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 581–588. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305659. PMID: 23986313.
- Paldino M.J., Yang E., Jones J.Y. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of PET/MRI to PET/CT-acquired FDG brain exams for seizure focus detection: a prospective study. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1500–1507. DOI: 10.1007/s00247-017-3888-8. PMID: 28512714.
- Duncan J.S., Hamani C. Stimulating the brain for epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 768–769. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001297. PMID: 25616484.
- Helmstaedter P., Richter S., Röske S. et al. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:88–97. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01386.x. PMID: 17941848.
- Englot D.J., Wang D.D., Rolston J.D. et al. Rates and predictors of long-term seizure freedom after frontal lobe epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2012; 116: 1042–1048. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111620. PMID: 22304450.
- Laoprasert P., Ojemann J.G., Handler M.H. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia* 2017; 58(suppl 1): 35–45. DOI: 10.1111/epi.13682. PMID: 28386920.
- Asadollahi M., Sperling M.R., Rabiei A.H., Asadi-Pooya A.A. Drug-resistant parietal lobe epilepsy: clinical manifestations and surgery outcome. *Epileptic Disord* 2017; 19: 35–39. DOI: 10.1684/epd.2017.0893. PMID: 28256447.
- Salanova V., Andermann F., Olivier A. et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. Surgery of occipital lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115(Pt 6): 1655–1680. PMID: 1486456.
- Harward S.C., Chen W.C., Rolston J.D. et al. Seizure outcomes in occipital lobe and posterior quadrant epilepsy surgery: a systematic review and meta-analy-

- lysis. *Neurosurgery* 2018; 82: 350–358. DOI: 10.1093/neuros/nyx158. PMID: 28419330.
21. Graham D., Tisdall M.M., Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: a systematic review. *Epilepsia* 2016; 57: 1053–1068. DOI: 10.1111/epi.13408. PMID: 27237542.
22. Paglioli E., Martins W.A., Azambuja N. et al. Selective posterior callosotomy for drop attacks: a new approach sparing prefrontal connectivity. *Neurology* 2016 ;87: 1968–1974. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003307. PMID: 27733569.
23. Feng E.S., Sui C.B., Wang T.X., Sun G.L. Stereotactic radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 442–451. DOI: 10.1111/ane.12562. PMID: 26846702.
24. Usami K., Kawai K., Koga T. et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2012; 116: 1221–1225. DOI: 10.3171/2012.2.JNS111296. PMID: 22443500.
25. Wu C., Boorman D.W., Gorniak R.J. et al. The effects of anatomic variations on stereotactic laser amygdalohippocampotomy and a proposed protocol for trajectory planning. *Neurosurgery* 2015; 11(suppl 2): 345–347. doi: 10.1227/NEU.0000000000000767. PMID: 25850599.
26. Vakharia V.N., Sparks R., Kuo L. et al. Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59: 814–824. DOI: 10.1111/epi.14034. PMID: 29528488.
27. Drane D.L., Loring D.W., Voets N.L. et al. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56:101–113. DOI: 10.1111/epi.12860. PMID: 25489630.
28. Benabid A.L., Koudsie A., Benazzouz A. et al. Deep brain stimulation of the corpus Luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001; 248(Suppl 3) : 37–47. PMID: 11697687.
29. Kerrigan J.F., Litt B., Fisher R.S. et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45: 346–354. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x. PMID: 15030497.
30. Lehtimäki K., Möttönen T., Järventausta K. et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul* 2016 ; 9 : 268–275. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.014. PMID: 26680105.
31. Ситников А.Р., Григорян Ю.А., Мишнякова Л.П. Стимуляция передних таламических ядер с интраоперационным микроэлектродным анализом в лечении фармакорезистентной эпилепсии. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова* 2015; VII(4): 64–72.
32. Singhal N.S., Numis A.L., Lee M.B. et al. Responsive neurostimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018; 10: 21–24. DOI: 10.1016/j.ebcr.2018.02.002. PMID: 30013930.
33. Morrell M.J., RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295–1304. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182302056. PMID: 21917777.
34. Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M. et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84: 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280. PMID: 25616485.
35. Gill S.J., Lukmanji S., Fiest K.M. et al. Depression screening tools in persons with epilepsy : a systematic review of validated tools. *Epilepsia* 2017; 58: 695–705. DOI: 10.1111/epi.13651. PMID: 28064446.
36. Helmstaedter C., Van Roost D., Clusmann H. et al. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 323–326. PMID: 14742620.
37. Sidhu M.K., Stretton J., Winston G.P. et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology* 2015; 84: 1512–1519. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001461. PMID: 25770199.
38. Bonelli S.B., Thompson P.J., Yogarajah M. et al. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain* 2013; 136(pt 6): 1889–1900. DOI: 10.1093/brain/awt105. PMID: 23715092.
39. Hoppe C., Helmstaedter C. Sensitive and specific neuropsychological assessments of the behavioral effects of epilepsy and its treatment are essential. *Epilepsia* 2010; 51: 2365–2366. PMID : 21192325.
- lysis. *Neurosurgery* 2018; 82: 350–358. DOI: 10.1093/neuros/nyx158. PMID: 28419330.
21. Graham D., Tisdall M.M., Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: a systematic review. *Epilepsia* 2016; 57: 1053–1068. DOI: 10.1111/epi.13408. PMID: 27237542.
22. Paglioli E., Martins W.A., Azambuja N. et al. Selective posterior callosotomy for drop attacks: a new approach sparing prefrontal connectivity. *Neurology* 2016 ;87: 1968–1974. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003307. PMID: 27733569.
23. Feng E.S., Sui C.B., Wang T.X., Sun G.L. Stereotactic radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 442–451. DOI: 10.1111/ane.12562. PMID: 26846702.
24. Usami K., Kawai K., Koga T. et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2012; 116: 1221–1225. DOI: 10.3171/2012.2.JNS111296. PMID: 22443500.
25. Wu C., Boorman D.W., Gorniak R.J. et al. The effects of anatomic variations on stereotactic laser amygdalohippocampotomy and a proposed protocol for trajectory planning. *Neurosurgery* 2015; 11(suppl 2): 345–347. doi: 10.1227/NEU.0000000000000767. PMID: 25850599.
26. Vakharia V.N., Sparks R., Kuo L. et al. Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59: 814–824. DOI: 10.1111/epi.14034. PMID: 29528488.
27. Drane D.L., Loring D.W., Voets N.L. et al. Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56:101–113. DOI: 10.1111/epi.12860. PMID: 25489630.
28. Benabid A.L., Koudsie A., Benazzouz A. et al. Deep brain stimulation of the corpus Luysi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001; 248(Suppl 3) : 37–47. PMID: 11697687.
29. Kerrigan J.F., Litt B., Fisher R.S. et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45: 346–354. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x. PMID: 15030497.
30. Lehtimäki K., Möttönen T., Järventausta K. et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul* 2016 ; 9 : 268–275. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.014. PMID: 26680105.
31. Sitnikov A.R., Grigoryan Yu.A., Mishnyakova L.P. [Stimulation of anterior thalamic nuclei with intra-operative microelectrode recording for treatment of drug-resistant epilepsy. *Russian neurosurgical journal named after professor Polenov* 2015 ; 7(4): 64–72. (In Russ.)
32. Singhal N.S., Numis A.L., Lee M.B. et al. Responsive neurostimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018; 10: 21–24. DOI: 10.1016/j.ebcr.2018.02.002. PMID: 30013930.
33. Morrell M.J., RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295–1304. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182302056. PMID: 21917777.
34. Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M. et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84: 810–817. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001280. PMID: 25616485.
35. Gill S.J., Lukmanji S., Fiest K.M. et al. Depression screening tools in persons with epilepsy : a systematic review of validated tools. *Epilepsia* 2017; 58: 695–705. DOI: 10.1111/epi.13651. PMID: 28064446.
36. Helmstaedter C., Van Roost D., Clusmann H. et al. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 323–326. PMID: 14742620.
37. Sidhu M.K., Stretton J., Winston G.P. et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology* 2015; 84: 1512–1519. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001461. PMID: 25770199.
38. Bonelli S.B., Thompson P.J., Yogarajah M. et al. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain* 2013; 136(pt 6): 1889–1900. DOI: 10.1093/brain/awt105. PMID: 23715092.
39. Hoppe C., Helmstaedter C. Sensitive and specific neuropsychological assessments of the behavioral effects of epilepsy and its treatment are essential. *Epilepsia* 2010; 51: 2365–2366. PMID : 21192325.

Поступила 27.08.2018
Принята в печать 13.12.2018

Received 27.08.2018
Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Ситников Андрей Ростиславович — к.м.н., зав. отд. нейрохирургии Федерального центра нейрохирургии боли, ультразвуковой и лазерной нейрохирургии на базе ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Скоробогатова Виктория Анатольевна — студ. 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия;

Маслова Наталья Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Смоленск, Россия

Information about the authors: Andrey R. Sitnikov, PhD (Med.), Head of Neurosurgery Department, Medical Rehabilitation Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Victoria A. Skorobogatova, medical undergraduate, Faculty of general medicine, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

Maslova Natalia N. Maslova, D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение

Е.Р. Баранцевич, Ю.П. Ковальчук, Е.В. Мельник, В.С. Эмануэль, Ю.В. Эмануэль

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Первичная прогрессирующая афазия – синдром, проявляющийся постепенным нарушением речевой функции. Выделяют три формы первичной прогрессирующей афазии. Первая форма характерна для лобно-височной деменции и проявляется нарастанием речевых нарушений при отсутствии другой неврологической симптоматики в течение нескольких лет. Вторая форма – семантическая афазия, когда пациент не может вспомнить функциональную принадлежность предмета, а также развивается неузнавание лиц или голосов. Третья форма – логопеническая, атипичный вариант болезни Альцгеймера, при котором нарушения речи преобладают над мнестическими проявлениями заболевания.

В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой 50 лет с диагнозом первичной прогрессирующей афазии, которая может иметь место и при лобно-височной деменции, и при болезни Альцгеймера. На основании клинической картины трудно проводить дифференцированный диагноз без специфического позитронно-эмиссионного исследования или специфического анализа ликвора. На фоне проводимой терапии улучшения были невелики, но состояние пациентки стабилизировалось.

Ключевые слова: лобно-височная деменция, первичная прогрессирующая афазия, логопенический тип болезни Альцгеймера, батарея лобных тестов, минимальная шкала оценки психического статуса.

Адрес для корреспонденции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: ejvcons@mail.ru. Эмануэль Ю.В.

Для цитирования: Баранцевич Е.Р., Ковальчук Ю.П., Мельник Е.В., Эмануэль В.С., Эмануэль Ю.В. Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 78–83.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.9

Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation

Yevgeniy R. Barantsevich, Yuri P. Koval'chuk, Yekaterina V. Mel'nik, Vladimir S. Emanuel', Yulia V. Emanuel'

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Primary progressive aphasia is a syndrome characterized by progressive speech dysfunction. There are three types of this condition. The first — agrammatic — type of primary progressive aphasia is typical for frontotemporal dementia and characterized by progressive worsening of speech during several years without other neurological symptoms. For this type, alexia is typical (can be present before the onset of other clinical symptoms) along with agraphia and oral apraxia.

Second type of primary progressive aphasia, semantic aphasia, may also be present in frontotemporal dementia.

The third type of primary progressive aphasia is a logopenic variant which is a manifestation of the atypical variant of Alzheimer's disease. In this type, the speech disorders are prevailing over the mnemonic manifestations. Differential diagnosis in that case is difficult given lack of specific markers in patients with Alzheimer's disease.

As a clinical illustration, we present a case of a 50-year-old patient. She has been considering herself ill from the age of 45 years, when her speech impairment emerged and started to progress; she also started to experience difficulties in recalling and correct pronunciation of the words. No significant pathologies in internal organs were identified. Her neurological examination showed pyramidal insufficiency more on the right, slight muscle rigidity in the limbs, acheirokinesia, and mild ataxia.

Examination of patient's higher cerebral functions showed mixed aphasia (amnestic and motor), frequent agrammatisms, paraphasias, anomias, apraxia more in the left arm, simultaneous agnosia, partial hemispatial neglect of the left side, alexia, agraphia, acalculia, and finger agnosia. Frontal Assessment Battery test score was 8 and Mini Mental State Examination score was 16. Vascular, infectious, metabolic, autoimmune, tumorous, and iatrogenic causes of dementia have been ruled out.

Speech disturbances were typical for agrammatic variant of primary progressive aphasia, but didn't contradict with logopenic type of Alzheimer's disease. The PET scan showed no hemispheric asymmetry. We suggested that the most probable diagnosis could be primary progressive aphasia, which can be a manifestation of both frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Moreover, the differential diagnosis based on clinical manifestations only, without specific PET investigation or specific CSF study is rather difficult.

Keywords: frontotemporal dementia, primary progressive aphasia, logopenic type of Alzheimer's disease, Frontal Assessment Battery test, Mini Mental State Examination score.

For correspondence: 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8., I.P. Pavlov SPbSMU MOH. E-mail: ejvcons@mail.ru. Emanuel' Yu.V.

For citation: Barancevich Ye.R., Koval'chuk Yu.P., Mel'nikova Ye.V., Emanuel' V.S., Emanuel' Yu.V. Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 78–83. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.9

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) – синдром, проявляющийся постепенным нарушением речевой функции. Выделяют три формы первичной прогрессирующей афазии [1]. Первая форма характерна для лобно-височной деменции (ЛВД) и проявляется нарастанием речевых нарушений при отсутствии другой неврологической симптоматики в течение нескольких лет. В этом случае имеет место аграмматический вариант, для которого характерны алексия (может быть до начала других клинических проявлений заболевания), аграфия и оральная апраксия [2]. Вторая форма ППА – семантическая афазия, тоже присуща ЛВД. При данной патологии пациент не может вспомнить функциональную принадлежность предмета, как его использовать, развивается неузнавание лиц или голосов [3]. Третья форма ППА – логопенический вариант, проявление атипичного варианта болезни Альцгеймера (БА), при котором нарушения речи преобладают над мнестическими проявлениями заболевания. Дифференциальная диагностика в этом случае затруднительна, учитывая невозможность в настоящее время определять специфические маркеры для БА (снижение уровня β -амилоида при повышении уровня τ -протеина в ликворе) [4].

Аграмматический и семантический варианты ППА связаны с τ -патиями [5] или с внутриклеточным накоплением ДНК-ассоциированного белка – TDP43 при лобно-височной дегенерации в сочетании с болезнью двигательного нейрона [4, 6]. При логопеническом варианте ППА в большинстве случаев развивается типичная для БА морфологическая картина: накопление β -амилоида и τ -протеина (в виде нейрофибриллярных клубочков) [7].

Клинический случай

Пациентка А. с 2012 г. (с 45 лет) стала замечать нарушения речи – трудно вспомнить и правильно произнести нужное слово. С 2014 г. беспокоят внезапные падения без потери сознания. С 2016 г. пациентка отмечает замедленность и неловкость в деятельности («всё стала делать медленно», «салат получается некрасивый – кубики неровные»), невозможность чтения более 2 строк («болят глаза»), невозможность счета, что привело к затруднениям с покупками. Летом 2017 г. появились, со слов родственников, эпизоды замиранья без реагирования на окружающих.

С 40 до 48 лет принимала антигипертензивную терапию и контрацептивы по назначению гинеколога, отменила самопроизвольно. Артериальное давление в пределах 130/80 мм рт. ст.

Неоднократно обследовалась в разных стационарах и на консультационных приемах. В 2013 г. возникло предположение о нейродегенерации, назначен мемантин 20 мг; принимала его 12 мес. На консультации в 2014 г. поставлен диагноз: **соматоформное расстройство, псевдодеменция**. Назначены антидепрессанты, транквилизаторы и психотерапия. Все выполняла, но без видимой динамики. В 2015 г.

диагноз подтвержден, больше ничего не принимала и никуда не обращалась. С работы уволилась в 2016 г. из-за нарастающих дефектов речи, алексии и акалькулии. Живет в семье с мужем, мамой, сыном, невесткой и внучкой. До 2017 г. забирала внучку из садика самостоятельно, в настоящее время остается с девочкой дома.

Со стороны внутренних органов существенной патологии не выявлено. *В неврологическом статусе:* парез взора вверх, пирамидная недостаточность больше справа (оживление глубоких рефлексов, рефлексы Россолимо–Вендеровича справа, Бабинского и Оппенгейма справа), мышечный тонус в конечностях несильно повышен по пластическому типу, ахейрокинез, легкая атаксия. При обследовании высших мозговых функций выявлены следующие синдромы: смешанная афазия (амнестическая, моторная), частые аграмматизмы, парафазии, аномии, апраксия больше в левой руке, симультанная агнозия, частичное игнорирование левой половины тела, алексия, аграфия, акалькулия, агнозия пальцев. Батарея лобных тестов – 8 баллов (признаки лобной деменции). Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 16 баллов: с трудом повторила 3 слова, при последующем их вспоминании одно вспомнила сама и еще 2 после подсказки (деменция умеренной степени выраженности).

МРТ головного мозга, трактография (2015 г.): умеренная гидроцефалия, минимальное обеднение проводников задней трети ствола мозолистого тела.

МРТ головного мозга (2017 г.): тонкая зона перивентрикулярного глиоза вдоль стенок боковых желудочков, боковые желудочки умеренно расширены, симметричны, субарахноидальное ликворное пространство неравномерно, умеренно расширено по конвексимальной поверхности, в области боковых щелей; базальные цистерны мозга умеренно увеличены. Заключение: диффузные атрофические изменения головного мозга.

Триплексное сканирование брахиоцефальных и транскраниальных сосудов (2016 г.): патологии в бассейне подключичных и сонных артерий не выявлено, признаки венозной дисциркуляции в бассейне яремных вен, малая левая позвоночная артерия, вертеброгенные влияния на обе позвоночные артерии в устьях с компенсацией кровотока дистально с обеих сторон, патологии в интракраниальных артериях не выявлено, резерв вазомоторной реактивности снижен, виллизиев круг не замкнут за счет левой задней соединительной артерии.

Электроэнцефалографическое обследование (2016 г.): умеренные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с косвенными признаками повышения вегетативной лабильности, снижением и неустойчивостью общего функционального состояния головного мозга. Безусловная эпилептическая активность в настоящий момент не регистрируется.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (2017 г.): признаки гипометабо-

лизма с глюкозой (^{18}F -фтордезоксиглюкозой) в проекции теменных, височных и затылочных долей, в меньшей степени – лобных долей.

Биохимический анализ крови: углеводный обмен – глюкоза крови, гликированный гемоглобин в пределах референтных интервалов; липидный обмен (пациентка низкого сердечно-сосудистого риска) – холестерин 5,2 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,2 ммоль, триглицериды 0,9 ммоль/л. Возможна корректировка образа жизни, назначение статинов нецелесообразно.

Общий анализ ликвора: прозрачный, бесцветный, белок 339 мг/л (150–450), цитоз 2/3 лимфоцитов.

Исследование ликвора и крови методом ПЦР: вирус клещевого энцефалита, вирус простого герпеса 1, 2, вирус герпеса 6-го типа, токсоплазма гондии, вирус варицелла зостер, боррелии (*Borrelia burgdorferi* + *garinii*), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр – отрицательный результат. Антигена к *Treponema pallidum* (IgM и IgG) в ликворе и крови – отрицательный результат.

Электролиты крови: натрий крови, калий, кальций общий, магний, фосфор неорганический – в пределах референтных интервалов.

Функциональное состояние щитовидной железы, паращитовидных желез: тиреотропный гормон, паратгормон, антитела к тиреопероксидазе – в пределах референтных интервалов. Уровень витамина B_{12} , фолиевой кислоты – в пределах референтных интервалов, витамина D (25-ОН) – 9 нг/мл, дефицит.

Функциональное состояние мочевыделительной системы: креатинин крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, мочевины крови – в пределах референтных интервалов, общий анализ мочи без особенностей.

Функциональное состояние печени: аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, альбумин, протромбиновый индекс – в пределах референтных интервалов.

Исследование микроэлементов в волосах: превышения токсичных и условно токсичных элементов (бериллий, алюминий, никель, мышьяк, рубидий, серебро, кадмий, цезий, барий, ртуть, олово, таллий, свинец) не зарегистрировано.

Лактат сыворотки крови – в пределах референтных интервалов.

Диагностика васкулитов: антитела к миелопероксидазе, экстрагируемому нуклеарному антигену, протеиназе-3, цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения – не обнаружены. Антиядерный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением 6 типов свечения, антитела к эндотелиальным клеткам – в пределах референтных интервалов.

Диагностика первичного антифосфолипидного синдрома: антитела к кардиолипину класса IgM и IgG, антитела к β_2 -гликопротеину 1 классов иммуноглобулинов G, A, M не обнаружены. Клинический анализ крови без особенностей.

С-реактивный белок – в пределах референтных интервалов.

Определение концентрации метаболитов: лизоглоботриазилсфингозин, лизосфингомиелин, лизосфингомиелин-509, лизогексаилсфингозин, хитотриозаидаза – в пределах референтных интервалов.

Известно, что 5% всех деменций обратимы [8]. У пациентки отсутствуют характерные для сосудистой деменции изменения на МРТ головного мозга (постишемические кисты или очаговые изменения серого и белого вещества), свидетельствующие об инфарктах мозга (в том числе в таламусе и/или мозолистом теле). Лейкоареоз, артериовенозные мальформации, гиперинтенсивные очаги – в режиме T2 [9, 10]. Нет и факторов риска для развития цереброваскулярного заболевания. Артериальное давление в пределах нормы. Отсутствуют значимые изменения в углеводном, липидном обмене, пациентка не курит, не злоупотребляет алкоголем, не страдает ожирением. Не были получены данные за наличие нейроинфекции, хотя мнение о роли вируса герпеса 6а и 7 типов в развитии БА существует [11]. Доступными методами исключены токсико-метаболические изменения: электролитные, эндокринные, дефицит витамина B_{12} , уремиическая, печеночная энцефалопатия, металлотоксичность, митохондриальные нарушения. Не получено данных за стероидреагирующую энцефалопатию, связанную с аутоиммунным тиреоидитом, за васкулиты и антифосфолипидный синдром, хотя подобные случаи описаны [12]. Наличие опухолевого процесса тоже маловероятно, т.к. со стороны внутренних органов патологии не выявлено, длительность заболевания на момент курации составила 6 лет, лабораторные данные не изменены, в том числе клинический анализ крови без особенностей, СОЭ 10 мм/ч.

Дифференциальный диагноз проведён нами между ЛВД, тип прогрессирующая афазия, логопеническим вариантом БА и болезнью Неймана–Пика типа С (БНПС). Понятно, что потенциально курабельным заболеванием в данном случае выступает БНПС. Подобные случаи описаны в литературе [13]. Пациентка протестирована по диагностической шкале [14]. Набран 71 балл. Такой результат предусматривал немедленное тестирование на БНПС. Следует учесть, что, по данным магнитно-резонансной трактографии, выявлялось минимальное обеднение проводников задней трети ствола мозолистого тела. Именно это, по мнению некоторых авторов, служит признаком БНПС [15]. Однако этот диагноз не был подтвержден.

Прогрессирующая афазия при ЛВД характеризуется длительностью заболевания в среднем 8–10 лет. Проведена оценка симптомов пациентки по критериям диагностики аграмматического варианта прогрессирующей афазии (критерии в тексте выделены курсивом) [16].

К ключевым признакам относятся:

- *позднее начало и постепенное прогрессирование* (дебют в 45 лет);
- *снижение речевой активности в сочетании хотя бы с одним из следующих симптомов: аграмматизмы, фонемические парафазии, аномия.* Пациентка неправильно употребляет предлоги, формы глаголов, не согласовывает окончания слов («сказка три медведя не рассказать», «я не могу читать внучка»). Периодически заменяет созвучные слова («мошка – плошка»), переставляет слоги («бандкет-

ка» — банкетка, «октятерь» — октябрь, «мухором» — мухомор). Если она не может вспомнить название предмета, но знает об его назначении, то дает описательную характеристику («это то, чем смотреть», «это для супа», «это то, чем уборку»). Появилась «телеграфная речь»: «Я плохо говорю. Речь».

К подтверждающим признакам относятся:

- *заикание, запинки и/или оральная апраксия* (у пациентки нет оральной апраксии);
- *нарушение повторения слов* (отдельные слова повторяет уверенно);
- *алексия, аграфия* (данные симптомы и акалькулия ярко выражены).

На ранней стадии имеет место понимание значения слов (понимает обращенную речь и через 6 лет заболевания); *на поздней стадии развивается мутизм* (отсутствует).

На ранней стадии сохраняются все социальные навыки. Пациентка длительное время сохраняла социальные навыки, до сих пор не испытывает трудностей в распознавании лиц. При этом пациентка осознает свой дефект, расстраивается и испытывает смущение, всегда узнает врача, помнит и свой анамнез, и какие обследования проходила накануне, активно интересуется их результатами, четко следит за приемом назначенной терапии. Всегда опрятно одета, ухожена. Эпизодическая память сохранена.

На поздней стадии начинается проявление поведенческой формы ЛВД. Задания дефектолога пациентка дома выполнять не стала, безынициативна и несколько безразлична к близким. По госпитальной шкале тревоги и депрессии патологии не выявлено. Сложилось впечатление о снижении критики к своему заболеванию.

На поздней стадии выявляются:

- *при неврологическом осмотре — лобные симптомы, гипокинезия, ригидность, тремор* (имеется слабо выраженная ригидность, ахейрокинез);
- *при нейропсихологическом тестировании — снижение беглости речи, выраженное снижение речевой активности;*
- *сохранность мнестических и зрительно-пространственных функций* (имеется нарушение и зрительно-пространственных функций);
- *при инструментальной диагностике на ЭЭГ выявляется или норма, или асимметричная медленноволновая активность* (изменения на ЭЭГ не выявлены, но клинически наблюдались простые парциальные припадки);
- *по данным МРТ, характерны атрофия задних отделов лобной доли и височной доли преимущественно левого полушария* (нет межполушарной асимметрии, атрофия всех долей головного мозга).

Для пациентов с прогрессирующей афазией при ЛВД которым облегчением может стать пение. В этом случае значительно сокращается время поиска слова, улучшается грамотность произношения [17]. Через месяц после начала терапии пациентка с восторгом сказала: «Я снова пою! У меня получается!».

В данном случае наличие апраксии и частичного левостороннего неглекта нами оценивается как кортикобазальный синдром, что согласуется с данными литературы [18, 19]. У пациентки отсутствуют оральная апраксия, феномен «чужой» руки, дистония конечностей, миоклонусы, асим-

метричный паркинсонизм. Поэтому маловероятно, что это кортикобазальная дегенерация.

Следует учитывать, что невыполнение заданий по оценке памяти в нейропсихологических тестах может быть обусловлено афазией. Поэтому при повторном обследовании мы использовали в том числе тесты на зрительную память (запоминание картинок). Пациентке удалось запомнить четыре слова.

Отсутствие четкой критериальной аналогии и специфических маркеров для прижизненной постановки диагноза ЛВД предусматривает проведение дифференциального диагноза с логопенической формой БА [4]. Подобные случаи описаны в литературе [17, 18, 20–22]. Проведена оценка симптомов пациентки по критериям диагностики логопенического варианта прогрессирующей афазии (критерии в тексте выделены курсивом) [21].

К ключевым признакам относятся:

- *трудности поиска слов как в спонтанной речи, так и при назывании предметов* (ярко выражено у пациентки);
- *затруднения при повторении слов и предложений* (отдельные слова повторяет хорошо).

Основные признаки:

- *фонетические ошибки в спонтанной речи и назывании предметов* (имеется);
- *сохранность понимания отдельных слов и значений предметов* (хорошо понимает обращенную речь);
- *относительная сохранность речевой продукции* (речь затруднена из-за проблем в подборе и произнесении конкретного слова);
- *отсутствие аграмматизмов* (имеется);
- *атрофия задних отделов лобной и теменной доли преимущественно левого полушария по данным МРТ головного мозга* (нет межполушарной асимметрии, атрофия всех долей головного мозга);
- *гипоперфузия в задних отделах лобной и теменной долей левого полушария по данным однофотонной эмиссионной или позитронно-эмиссионной томографии* (нет межполушарной асимметрии, гипоперфузия всех долей головного мозга, в меньшей степени — лобной).

Таким образом, не вызывает сомнения наличие нейродегенеративного заболевания с развитием деменции с преимущественным проявлением речевых нарушений, однако формулировка точного диагноза затруднительна. Мы склоняемся к диагнозу первичной прогрессирующей афазии, которая может иметь место и при ЛВД, и при БА [2]. Тем более что на основании клинических проявлений трудно проводить дифференциальный диагноз без специфического позитронно-эмиссионного томографического исследования или специфического анализа ликвора.

В заключение несколько слов о проводимой терапии. Нами назначены ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Видимый эффект наступил уже через 4 дня. Пациентка отметила, что смогла выговаривать слова, которые давно не могла произносить. В литературе приводятся противоречивые мнения об эффективности препаратов этой группы при лечении ЛВД [23, 24]. Вторым препаратом, назначенным для длительного применения, стал мемантин. Известно, что мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы не имеют фармакокинетических взаимодействий и не потенцируют побочные эффекты друг друга [25].

На фоне применения мемантина в дозе 20 мг/сут у пациента произошли некоторые улучшения когнитивных функций, что соответствует данным литературы [26–28]. Вместе с тем улучшения были невелики, однако стабилизация состояния не вызывает сомнений. Это также соотносится с данными литературы [29]. Проводится коррекция уровня витамина D₃. Пациентке назначен водорастворимый препарат в дозе 20 000 МЕ в неделю на 2 мес с дальнейшим контролем и коррекцией дозировки. Существуют данные, что дефицит витамина D не только ассоциирован с риском развития остеопороза и переломов, но и является фактором риска онкологических [30, 31], сердечно-сосудистых [31], аутоиммунных заболеваний [32], деменции [33].

Список литературы

1. Смоленцева И.Г., Созинова Е.В., Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности когнитивных и поведенческих нарушений у больных семантической деменцией при преобладании право- и левосторонней церебральной атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; (10): 25–32.
2. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135 (Pt 5): 1537–1553. DOI: 10.1093/brain/aww080. PMID: 22525158.
3. Степкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром первичной прогрессирующей афазии. *Неврологический журнал* 2014; (5): 22–28.
4. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Ageing* 2012; 33: 744–752. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020. PMID: 20580129.
5. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 331–336. DOI: 10.2174/156720509788929264. PMID: 19689231.
6. Snowden J., Neary D., Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31–38. DOI: 10.1007/s00401-007-0236-3. PMID: 17569065.
7. Gefen T., Gasho K., Rademaker A. et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic dementia. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1554–1565. DOI: 10.1093/brain/aww076. PMID: 22522938.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
9. Захаров В.В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия* 2016; 3: 8–17.
10. O'Brien J.T., Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386:1698–1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8. PMID: 26595643.
11. Интернет-ресурсы: <https://www.fiercebiotech.com/research/big-data-analysis-links-herpes-virus-to-alzheimer-s-development> (дата обращения 26.07.2018).
12. McKeon A. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016 (2 Dementia): 538–558. DOI: 10.1212/CON.000000000000299. PMID: 27042907.
13. Rosenbaum A.L., Maxfield F.R. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011; 116: 789–795. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. PMID: 20807315.
14. Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна–Пика типа C. *Нервные болезни* 2012; (4): 16–20.
15. Huang J.Y., Peng S.F., Yang C.C. et al. Neuroimaging findings in a brain with Niemann–Pick type C disease. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 537–542. DOI: 10.1016/s0929-6646(11)60080-6. PMID: 21783023.
16. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554. DOI: 10.1212/wnl.51.6.1546. PMID: 9855500.
17. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии* 2014; (2): 3–12.
18. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 2045–57. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
19. Oeckl P., Steinacker P., Feneberg E., Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl 1): 184–192. DOI: 10.1111/jnc.13669. PMID: 27186717.
20. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008; 71: 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. PMID: 18633132.
21. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211036e. PMID: 21325651.
22. Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants.

Выводы

Нейродегенеративные заболевания, которые дебютируют в относительно молодом возрасте с когнитивных симптомов, достаточно редко встречаются в клинической практике. Однако у клинициста должна быть настороженность при выставлении диагноза соматоформного расстройства, тем более при неэффективности назначенной терапии. Будет гораздо надежнее, если в повседневной практике появится возможность лабораторно-инструментальной диагностики на ранних этапах выявления когнитивных нарушений.

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

References

1. Smolentseva I.G., Sozinova E.V., Vasenina E.E., Levin O.S. [Characteristics of cognitive and behavioral disturbances in patients with semantic dementia with a prevalent atrophy of the right or left hemisphere]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* 2012; (10): 25–32. (In Russ.)
2. Mesulam M.M., Wieneke C., Thompson C. et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135 (Pt 5): 1537–1553. DOI: 10.1093/brain/aww080. PMID: 22525158.
3. Stepkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. [Primary progressive aphasia syndrome]. *Neurologicheskii zhurnal* 2014; (5): 22–28. (In Russ.)
4. Rohrer J.D., Rossor M.N., Warren J.D. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Ageing* 2012; 33: 744–752. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.020. PMID: 20580129.
5. Rogalski E.J., Mesulam M.M. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 331–336. DOI: 10.2174/156720509788929264. PMID: 19689231.
6. Snowden J., Neary D., Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31–38. DOI: 10.1007/s00401-007-0236-3. PMID: 17569065.
7. Gefen T., Gasho K., Rademaker A. et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic dementia. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1554–1565. DOI: 10.1093/brain/aww076. PMID: 22522938.
8. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., et al. [Dementia: a guide for practioners]. Moscow: MEDpress-inform, 2011. (In Russ.)
9. Zakharov V.V. [Differential diagnosis of cognitive impairment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya* 2016; 3: 8–17. (In Russ.)
10. O'Brien J.T., Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015; 386:1698–1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8. PMID: 26595643.
11. URL: <https://www.fiercebiotech.com/research/big-data-analysis-links-herpes-virus-to-alzheimer-s-development> (data of access 26.07.2018). (In Russ.)
12. McKeon A. Autoimmune encephalopathies and dementias. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016 (2 Dementia): 538–558. DOI: 10.1212/CON.000000000000299. PMID: 27042907.
13. Rosenbaum A.L., Maxfield F.R. Niemann–Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011; 116: 789–795. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06976.x. PMID: 20807315.
14. Klyushnikov S.A. [Algorithm for diagnosing Niemann–Pick disease, type C]. *Nervnye bolezni* 2012; (4): 16–20. (In Russ.)
15. Huang J.Y., Peng S.F., Yang C.C. et al. Neuroimaging findings in a brain with Niemann–Pick type C disease. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 537–542. DOI: 10.1016/s0929-6646(11)60080-6. PMID: 21783023.
16. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554. DOI: 10.1212/wnl.51.6.1546. PMID: 9855500.
17. Vasenina E.E., Levin O.S. [Primary progressive aphasias]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* 2014; (2): 3–12. (In Russ.)
18. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7): 2045–57. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
19. Oeckl P., Steinacker P., Feneberg E., Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl 1): 184–192. DOI: 10.1111/jnc.13669. PMID: 27186717.
20. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008; 71: 1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da. PMID: 18633132.
21. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211036e. PMID: 21325651.
22. Bonner M.F., Ash S., Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants.

Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10: 484–490. DOI: 10.1007/s11910-010-0140-4. PMID: 20809401.

23. Liepelt I., Gaenslen A., Godau J. et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 70–74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231. PMID: 20129321.

24. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178–185. DOI: 10.1159/000113034. PMID: 18196898.

25. Chen R., Chan P.T., Chu H. et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0183586. DOI: 10.1371/journal.pone.0183586. PMID: 28827830.

26. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1909–1928. DOI: 10.2147/NDT.S142839. PMID: 28790827.

27. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 164–166. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d. PMID: 17545743.

28. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K. et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 211–217. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f. PMID: 19812461.

29. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 308. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d. PMID: 20798612.

30. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342–357. DOI: 10.1038/nrc3691. PMID: 24705652.

31. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M. et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 159–171. DOI: 10.1016/j.cct.2011.09.009. PMID: 21986389.

32. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697. PMID: 28163705.

33. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920–928. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755. PMID: 25098535.

Поступила 20.09.2018

Принята в печать 13.12.2018

Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10: 484–490. DOI: 10.1007/s11910-010-0140-4. PMID: 20809401.

23. Liepelt I., Gaenslen A., Godau J. et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 70–74. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.04.1231. PMID: 20129321.

24. Kertesz A., Morlog D., Light M. et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178–185. DOI: 10.1159/000113034. PMID: 18196898.

25. Chen R., Chan P.T., Chu H. et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0183586. DOI: 10.1371/journal.pone.0183586. PMID: 28827830.

26. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1909–1928. DOI: 10.2147/NDT.S142839. PMID: 28790827.

27. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 164–166. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318047df5d. PMID: 17545743.

28. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K. et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 211–217. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318197852f. PMID: 19812461.

29. Johnson N.A., Rademaker A., Weintraub S. et al. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 24: 308. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181cf468d. PMID: 20798612.

30. Feldman D., Krishnan A.V., Swami S. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342–357. DOI: 10.1038/nrc3691. PMID: 24705652.

31. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M. et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 159–171. DOI: 10.1016/j.cct.2011.09.009. PMID: 21986389.

32. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2017; 7: 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697. PMID: 28163705.

33. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920–928. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755. PMID: 25098535.

Received 20.09.2018

Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Баранцевич Евгений Робертович – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Ковальчук Юрий Павлович – к.м.н., зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Мельник Екатерина Валерьевна – член студенческого научного общества ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Эмануэль Владимир Сергеевич – член студенческого научного общества ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Эмануэль Юлия Владимировна – к.м.н., доц. каф. неврологии и мануальной медицины факультета последипломного обучения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors: Yevgeniy R. Barantsevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Neurology and manual medicine department, Faculty of post-graduate education, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;

Yuri P. Koval'chuk, PhD (Med.), Deputy Chief Doctor, Laboratory diagnostics clinic, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;

Yekaterina V. Mel'nik, member of students' scientific society, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;

Vladimir S. Emanuel', member of students' scientific society, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia;

Yulia V. Emanuel', PhD (Med.), Assistant Professor, Neurology and manual medicine department, Faculty of post-graduate education, I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Saint Petersburg, Russia

Объединенный международный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (COITH-2018)



Объединенный международный конгресс «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (COITH-2018) прошел с 4 по 6 октября 2018 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Европейской и Средиземноморской лиги против тромбозоэмболических расстройств (EMITD) при поддержке Международного общества фибринолиза и протеолиза (ISFP) и Европейского общества по клинической гемореологии и микроциркуляции (ESCHM). В работе этого масштабного мероприятия приняли участие около 1000 российских и зарубежных представителей различных медицинских специальностей — как с докладами, так и в дискуссиях по фундаментальным и клиническим проблемам тромбозов и кровотечений в онкологии и онкогематологии, неврологии, анестезиологии и реаниматологии, гематологии и других областях практической медицины.

Все три дня наряду с активной научной программой шла работа отраслевой выставки, в рамках которой свои разработки представили фармацевтические компании и производители диагностического и лечебного оборудования. В режиме живого диалога они не только представляли свою продукцию участникам Конгресса, но и отвечали на вопросы специалистов, уточняли нюансы работы с приборами.

Являясь соорганизатором Конгресса, Научный центр неврологии провел научную сессию «Тромбоз и гемостаз у неврологических больных с сопутствующими заболеваниями», модераторами которой выступили профессор М.М. Танащян (ФГБНУ НЦН) и профессор А.В. Варданян (кафедра хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО).

С докладом «Ожирение, метаболический синдром и тромбоз» выступила Т. Padro (Испания), руководитель группы

биомаркеров и сердечно-сосудистых заболеваний Госпиталя Sant Pau в Барселоне. В объемном сообщении Т. Padro отразила общие патогенетические фундаментальные аспекты развития и прогрессирования метаболического синдрома, его влияния на развитие и прогрессирование атеросклероза. Особый акцент в выступлении был сделан на изменениях в области гемореологии и гемостаза при нарушениях углеводного и липидного обмена и возможных путях их коррекции.

Профессор М.М. Танащян в своем выступлении «Гемореология и гемостаз при цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома» отметила, что наличие цереброваскулярной патологии сопровождается дисрегуляцией гемореологии и гемостаза, а также дисфункцией эндотелия сосудистой стенки, проявляющихся в повышении свертывающих и депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшении атромбогенного резерва сосудистой стенки, существенном ухудшении гемореологических свойств и нарушении реактивности клеток крови и сосудистой стенки. При этом метаболический синдром является важным пусковым и отягощающим моментом сдвига равновесия системы гемостаза в сторону протромбогенности.

В докладах д.м.н. Л.А. Щепанкевич «Вторичная профилактика ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа: фокус на коррекцию гемореологических нарушений» и к.м.н. К.В. Антоновой «Система гемостаза у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа» отмечено, что сахарный диабет является важным фактором развития острой и хронической цереброваскулярной патологии. Гипергликемия, инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия при сахарном диабете 2-го типа служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов поврежде-

ния сосудистой стенки, атерогенеза и вызывающими тромбофилические состояния. Нарушения углеводного обмена приводят к повышенному гликированию мембранных протеинов клеток крови, увеличению способности тромбоцитов к агрегации, угнетению фибринолиза у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, что способствует повышению тромбогенного потенциала крови. Немаловажная роль нарушений липидного обмена у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне сахарного диабета 2-го типа подтверждена эффективностью длительной терапии статинами и их позитивным влиянием на клиническое состояние.

В докладе к.м.н. А.А. Шабалиной «Особенности гемостаза при острых нарушениях мозгового кровообращения и рН-негативных миелолипролиферативных заболеваниях» отмечена роль миелолипролиферативных заболеваний в развитии острых нарушений мозгового кровообращения. Высокий уровень факторов свертывания VII, XII при наиболее часто встречающемся подтипе этой патологии — истинной полицитемии является свидетельством протромботического состояния крови. Снижение активности противосвертывающей системы, угнетение фибринолиза и увеличение количества фактора фон Виллебранда (важные маркеры дезадаптации и эндотелиальной дисфункции) у пациентов с инсультом на фоне истинной полицитемии наряду с вышеуказанными изменениями факторов свертывания крови могут использоваться в качестве прогностических маркеров развития острых нарушений мозгового кровообращения.

В докладе к.м.н. О.В. Лагода «Оптимизация нейрометаболической терапии при цереброваскулярных заболеваниях» отражены основные направления лечения и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Описан собственный опыт сочетанного применения препаратов ге-



мангиокорректирующего и нейрометаболического действия с хорошим клиническим эффектом при различных формах ишемического поражения мозга.

В целом неврологическая составляющая Конгресса привлекла достойное внимание, судя по количеству присутствующих в зале и принявших активное участие в дискуссии. Было предложено продолжить подобный формат нейрогемостазиологических научных взаимодействий.

Сообщение подготовила О.В. Лагода

III Национальный конгресс «Кардионеврология»



6–7 декабря 2018 г. в Москве состоялся III Национальный конгресс «Кардионеврология», вызвавший большой интерес практических врачей, сотрудников образовательных и научных медицинских учреждений. Организаторами мероприятия выступили ФГБНУ «Научный центр неврологии» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ при поддержке Министрства науки и высшего образования РФ, Российской академии наук. В работе Конгресса приняли участие более 1000 участников из 55 городов России, Беларуси, Молдовы, Таджикистана, Украины и США.

За время, прошедшее с момента проведения II Конгресса «Кардионеврология» в декабре 2012 г., в медицинском мире произошло немало важных событий, затрагивающих различные сферы кардионеврологии, что нашло отражение в повестке двухдневной работы.

Открыл работу Конгресса академик РАН М.А. Пирадов, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии». С приветственным словом также выступил член-корреспондент РАН С.А. Бойцов, директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. В рамках пленарной сессии были заслушаны доклады ведущих ученых — неврологов и кардиологов, представителей научных школ и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, в которых были отражены современные достижения кардионеврологии и намечены перспективы ее дальнейшего развития не только как научно-исследовательского направления, но и как медицинской дисциплины, ориентированной на широкое практическое внедрение.

Программа Конгресса отражала все направления кардионеврологии. Мероприятие отличалось разнообразием форматов подачи информации: пленарное заседание, симпозиумы, научные сессии и мастер-класс. Ведущие специалисты представили более 160 докладов в рамках 5 симпозиумов и 16 секционных заседаний по наиболее актуальным вопросам неврологии, кардиологии и терапии, анестезиологии, реанимации и реабилитации, функциональной и лучевой диагностики. В рамках Конгресса состоялись научные секционные заседания совместно с секцией «Кардионеврология» Российского кардиологического общества, Национальным обществом доказательной фармакотерапии, Национальным научным обществом воспаления, Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Особое внимание на этих заседаниях было уделено первичной и вторичной профилактике инсульта. Доложены результаты популяционных исследований и международных регистров болезней системы кровообращения, а также территориальных и российских наблюдательных программ и регистров. Обозначены распространенность и факторы риска цереброваскулярной и кардиальной патологии, актуальные вопросы сердечно-сосудистой коморбидности. Обобщены результаты собственного опыта лечебно-профилактической помощи в условиях учреждений первичного звена здравоохранения, специализированной неотложной помощи больным с инсультом, инфарктом миокарда в региональных сосудистых центрах. Живейший интерес вызвали доклады, посвященные проблеме криптогенного инсульта и потенциальным возможностям интервенционных эндоваскулярных вмешательств в профилактике парадоксаль-



ной эмболии, клиническим аспектам пароксизмальных состояний и новым диагностическим технологиям в кардионеврологии, а также кардионеврологическим аспектам смерти мозга. Традиционно внимание было уделено таким социально значимым направлениям кардионеврологии, как церебральные осложнения артериальной гипертензии, профилактика повторного инсульта и реабилитация пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

В работе стендовой сессии были представлены 40 докладов, тематика которых отличалась научной новизной, современным дизайном исполнения, а также несомненной практической значимостью.

Важным событием III Национального конгресса «Кардионеврология» стал конкурс молодых ученых. В жюри конкурса вошли ведущие специалисты в области кардионеврологии, которые отметили актуальность и новизну научных изысканий, исследовательский энтузиазм молодёжи. Победителями конкурса стали молодые ученые из Донецка, Москвы и Воронежа.

По результатам работы выпущен сборник материалов Конгресса.

В завершение работы участники Конгресса единодушно отметили его важность и своевременность проведения. Было подчеркнуто, что коллегиальный труд и широкое обсуждение результатов работы, технологического и реабилитационного прогресса в рамках научных мероприятий помогут добиться решения тех грандиозных и неотложных задач, которые сегодня стоят перед медицинским сообществом и направлены на повышение качества и продолжительности жизни россиян. По итогам III Национального конгресса «Кардионеврология» было вынесено постановление об актуальности и востребованности состоявшегося мероприятия и необходимости проведения очередных общенациональных кардионеврологических форумов в будущем.

*Сообщение подготовили
А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, Д.Г. Юсупова*

Конференция «Мозг и нейротехнологии: от фундаментальных исследований к клинике»



20–21 декабря 2018 г. в Отделе исследования мозга Научного центра неврологии состоялась традиционная конференция в области фундаментальных и экспериментальных нейронаук, посвященная историческому событию — 90-летию со дня образования старейшего научного учреждения нашей страны — Института мозга (в настоящее время — Отдел исследований мозга в составе «Научного центра неврологии»).

На протяжении двух дней ведущие отечественные ученые представляли в своих пленарных и секционных докладах наиболее значимые стратегические направления в развитии нейроморфологии, нейроцитологии, иммуногистохимии, экспериментальной патологии нервной системы, нейрофизиологии, нейрогенетики, эволюционной биологии мозга. Характерной особенностью конференции стало обсуждение многих разделов клинической неврологии и нейрохирургии, наиболее ярко демонстрирующих возможности трансляции результатов фундаментальных исследо-

ваний в практику. В докладах была также отражена роль корифеев, работавших в стенах Института мозга: С.А. Саркисова, И.Н. Филимонова, О.С. Адрианова, Е.П. Кононовой, Г.И. Полякова, В.В. Португалова, Н.Н. Боголепова, И.В. Викторова, Б.Н. Клововского, Н.Н. Любимова и многих других в развитии новых направлений в науках о мозге.

В дни славного юбилею участники конференции могли познакомиться с обновленными экспозициями Музея эволюции мозга и Пантеона мозга, оценить высокий уровень постерной сессии, принять участие в выставке и многочисленных научных дискуссиях в области нейронаук и нейротехнологий.

К юбилею Института мозга (Отдела исследований мозга) была выпущена книга об истории, сегодняшнем дне и научных достижениях этого замечательного творческого коллектива.

