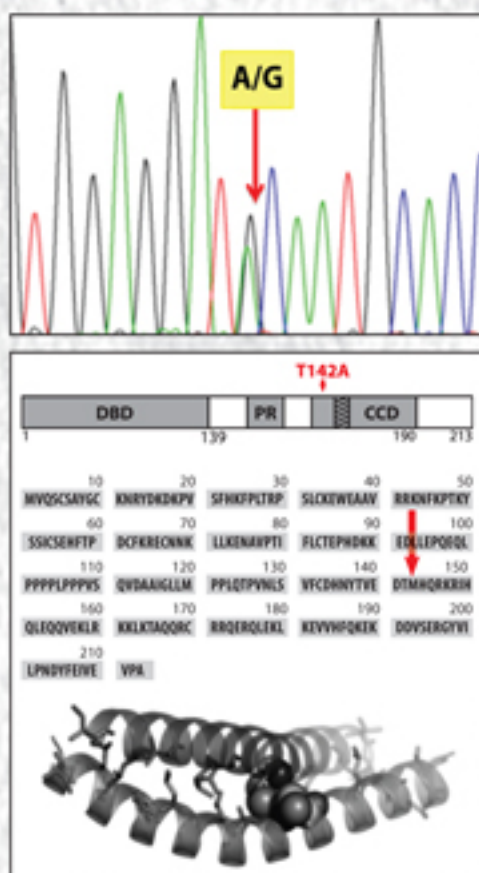


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Патология мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме
Зрительно-пространственные нарушения при болезни Паркинсона
Дистоническая камптокормия
Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе
Болезнь Гентингтона в Хабаровском крае

Экспериментальная неврология

Пептидные препараты на моделях болезни Альцгеймера

Технологии

Микроэлектродная регистрация в хирургии болезни Паркинсона

Научный обзор

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом

Клинический разбор

DYT6-форма идиопатической дистонии



Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант¹

Вазодилатирующее средство¹

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

- Улучшает микроциркуляцию¹
- Препятствует агрегации тромбоцитов¹
- Обладает сосудорасширяющим эффектом¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамола). Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субархальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Способ применения и дозы: Таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75—225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75—225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225—450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4-5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8-10 недель. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614).

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N 75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Главный редактор

М.А. Пирадов — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин — д.м.н., проф. М.М. Танашян — д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Е.В. Гнедовская — к.м.н.

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян — д.м.н., проф.
Н.Н. Боголепов — д.м.н., проф., академик РАН
Ю.Я. Варакин — д.м.н., проф.
Т.С. Гулевская — д.м.н., проф.
И.А. Завалишин — д.м.н., проф.
А.С. Кадыхов — д.м.н., проф.
Л.А. Калашникова — д.м.н., проф.
В.Н. Корниенко — д.м.н., проф., академик РАН
В.Г. Скребицкий — д.б.н., проф., член-корреспондент РАН
В.Л. Фейгин — д.м.н., проф., Н.Н. Яхно — д.м.н., проф., академик РАН

Редакционный совет

Г.Н. Бельская — д.м.н., проф.
А.И. Григорьев — д.м.н., проф., академик РАН
Е.И. Гусев — д.м.н., проф., академик РАН
М.Ф. Исмагилов — д.м.н., проф.
С.А. Лимборская — д.б.н., проф.
Л.Б. Лихтерман — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН
В.В. Машин — д.м.н., проф.
Л.Б. Новикова — д.м.н., проф.
М.М. Одинак — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН
П.И. Пилипенко — д.м.н., проф.
С.В. Прокопенко — д.м.н., проф.
А.А. Скоромец — д.м.н., проф., академик РАН
И.Д. Столяров — д.м.н., проф.
А.И. Федин — д.м.н., проф.
Л.Г. Хаспеков — д.б.н.
Л.А. Черникова — д.м.н., проф.
В.П. Чехонин — д.м.н., проф., академик РАН
В.И. Шмырев — д.м.н., проф.

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors

Professor S.N. Illarioshkin — D.Med.Sci Professor M.M. Tanashyan — D.Med.Sci

Executive Editor

E.V. Gnedovskaya — Ph.D.

Editorial Board

Professor G.N. Avakyan — D.Med.Sci
Professor N.N. Bogolepov — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.L. Feigin — D.Med.Sci
Professor T.S. Gulevskaya — D.Med.Sci
Professor A.S. Kadykov — D.Med.Sci
Professor L.A. Kalashnikova — D.Med.Sci
Professor V.N. Korniyenko — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.G. Skrebitskiy — D.Biol.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor Yu.Ya. Varakin — D.Med.Sci
Professor N.N. Yakhno — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor I.A. Zavalishin — D.Med.Sci

Editorial Council

Professor G.N. Belskaya — D.Med.Sci
Professor V.P. Chekhonin — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor L.A. Chernikova — D.Med.Sci
Professor A.I. Fedin — D.Med.Sci
Professor A.I. Grigoryev — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor Ye.I. Gusev — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor M.F. Ismagilov — D.Med.Sci
L.G. Khaspekov — D.Biol.Sci
Professor L.B. Likhterman — D.Med.Sci
Professor S.A. Limborskaya — D.Med.Sci
Professor K.V. Lyadov — D.Med.Sci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor V.V. Mashin — D.Med.Sci
Professor V.V. Novikova — D.Med.Sci
Professor M.M. Oдинак — corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Professor P.I. Pilipenko — D.Med.Sci
Professor S.V. Prokopenko — D.Med.Sci
Professor V.I. Shmyrev — D.Med.Sci
Professor A.A. Skoromets — D.Med.Sci, member of the Russian Academy of Sciences
Professor I.D. Stolyarov — D.Med.Sci

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 10. № 2 2016
www.annaly-nevrologii.ru

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

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

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

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

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

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

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

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

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

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

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

На 1-й с. обложки: рис. 1-2 из статьи М.Ю. Краснова и др. (с. 53-54)

В номере:

Оригинальные статьи

5

Клиническая неврология

Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции

*М.М. Танашиян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)*

The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches

*M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, K.V. Antonova, A.A. Raskurazhev
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Взаимосвязь зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга

11

*И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, П.С. Дынин, А.Г. Труфанов, Д.С. Мальцев, А.А. Юрин
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны РФ (Санкт-Петербург, Россия)*

The relationship between visuospatial disorders in Parkinson's disease and thickness of retina and cortex

*I.V. Litvinenko, E.V. Boyko, A.N. Kulikov, P.S. Dynin, A.G. Trufanov, D.S. Mal'tsev, A.A. Yurin
S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation*

Дистоническая камптокормия: клиника, диагностика, результаты лечения

17

*С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Г.В. Заброец, О.В. Глеб, В.В. Алексеев, В.С. Терехов
Республиканский научно-практический центр неврологии
и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Dystonic camptocormia: clinical presentation, diagnosis, and treatment results

*S.A. Likhachev, T.N. Chernukha, G.V. Zabrodets, O.V. Gleb, V.V. Alekseevets, V.S. Terekhov
Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery of the Ministry of Health of Belarus, Minsk, Belarus*

Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе

23

М.В. Иванова, М.Н. Захарова
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Antibodies to myelin lipids in multiple sclerosis

M.V. Ivanova, M.N. Zakharova
Research Center of Neurology (Moscow)

Эпидемиология болезни Гентингтона в Хабаровском крае

28

Т.Н. Проскокова, А.С. Скретнев
ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Хабаровск)

Epidemiology of Huntington's disease in the Khabarovsk Territory

T.N. Proskokova, A.S. Skretnev
Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk

Экспериментальная неврология

33

Оценка эффектов новых пептидных соединений у экспериментальных животных с токсическими моделями болезни Альцгеймера

А.В. Ставровская, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Г.А. Бабкин, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва); ООО «Лактокор» (Москва)

Evaluation of the effects of new peptide compounds
in experimental animals with a toxic model of Alzheimer's disease

A.V. Stavrovskaya, N.G. Yamshchikova, A.S. Ol'shanskiy, G.A. Babkin, S.N. Illarioshkin
Research Center of Neurology (Moscow); LLC Laktokor (Moscow)

Технологии

42

Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в хирургии болезни Паркинсона

Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, И.И. Федоренко, А.О. Гуца, С.Н. Иллариошкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Microelectrode recording of neuronal activity in the surgery for Parkinson's disease

D.M. Nizametdinova, V.M. Tyurnikov, I.I. Fedorenko, A.O. Gushcha, S.N. Illarioshkin
Research Center of Neurology (Moscow)

Поздняя лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом*Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова**ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)***Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter***G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova**Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russian Federation, Moskvorech'e str. 1***ДYT6-форма идиопатической дистонии***М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, Н.Ю. Абрамчычева, М.С. Степанова, Ю.А Шпилюкова, М.В. Ершова**ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)***DYT6 form of idiopathic dystonia***M.Yu. Krasnov, S.L. Timerbaeva, N.Yu. Abramychycheva, M.S. Stepanova, Yu.A. Shpilyukova, M.V. Ershova**Research Center of Neurology (Moscow)*

Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции

М.М. Танащян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Метаболический синдром (МС) является фактором риска возникновения острых и хронических сосудистых заболеваний мозга. Развивающийся в этих условиях окислительный стресс способствует прогрессированию атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, что делает необходимой коррекцию выявленных патобиохимических нарушений. Применение препаратов антиоксидантного действия у больных с цереброваскулярными заболеваниями и МС способствует уменьшению таких проявлений последнего, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, гипергликемия. В статье представлены результаты исследований препарата мексидол у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне атеросклероза и МС, демонстрирующие хорошие перспективы применения лекарственных соединений этой группы с целью комплексной коррекции различных звеньев патогенеза развивающейся патологии.

Ключевые слова: ишемические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром, антиоксидантная терапия, мексидол.

Сердечно-сосудистые заболевания и, прежде всего, сосудистые заболевания головного мозга (или цереброваскулярные заболевания – ЦВЗ) как ведущая причина смерти населения являются глобальной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на то, что стандартизированные по возрасту показатели смертности в результате инсульта за последние 20 лет снизились во всем мире, абсолютные показатели ежегодного числа инсультов, числа пациентов, выживших после инсульта, и связанных с инсультом смертельных случаев, а также общий показатель глобального бремени инсульта остаются очень высокими и продолжают увеличиваться [3, 12]. Достижения ангионеврологии позволили достичь определенных успехов в лечении urgentных форм сосудистой патологии мозга, что наряду с увеличением продолжительности жизни способствовало росту в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических ЦВЗ (ХЦВЗ).

Важнейшей причиной ЦВЗ признается атеросклероз и его осложнения – атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоэмболия, обуславливающие развитие до 80% всей сосудистой патологии головного мозга [5]. Многогранность патогенетических механизмов развития и прогрессирования церебрального атеросклероза диктует необходимость изучения различных аспектов этой проблемы – от структурно-морфологических изменений сосудов и вещества мозга до различных характеристик крови (биохимических, реологических, провоспалительных и др.).

В большом числе исследований показано, что увеличение содержания в крови провоспалительных факторов способствует развитию атеросклеротического повреждения сосудистой стенки и прогрессированию ишемии мозга,

а полиморфизм генов, кодирующих молекулы воспаления, сопряжен с развитием ишемического инсульта. Так, результаты исследования Go-DARTS свидетельствуют, что различные полиморфизмы генов, кодирующих интерлейкин-6 (*IL-6*), молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM-1*), селектин-Е (*sel-E*) и матриксную протеиназу-3 (*MMP-3*), ассоциированы с развитием ишемического инсульта [19].

При рассмотрении действия различных воспалительных молекул можно с определенной степенью условности разделить их на биомаркеры с про- и антиатерогенным (ангиопротективным) действием (табл. 1).

Увеличение концентрации АДМА с последующим снижением образования NO предлагалось некоторыми исследо-

таблица 1: Биомаркеры атерогенеза.

Категория	Проатерогенные	Антиатерогенные (ангиопротективные)
Эндотелиальная дисфункция	АДМА	NO
Воспаление	TNF- α CXCL16	...
Адипокины	Лептин Резистин Програулин	Адипонектин СТРР3
Гемореология и гемостаз	PAI-1	t-PA

Примечание: АДМА – асимметричный диметиларгинин; NO – оксид азота; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; CXCL16 – хемокины L16; СТРР3 – СТ-подобный белок; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; t-PA – тканевой активатор плазминогена.

вателями в качестве одной из ведущих причин развития и прогрессирования атеросклероза [23]. Продемонстрировано сочетание высоких концентраций АДМА с другими факторами риска прогрессирования атеросклероза, которые являются составными частями МС: гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией, гипертриглицеридемией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, гипергомоцистеинемией [9, 11]. В исследовании Н. Miyazaki et al. (1999) методом пошагового регрессионного анализа была показана статистически значимая корреляция уровня АДМА и толщины комплекса интимедиа сонных артерий, являющегося важным суррогатным маркером для определения риска развития сердечно-сосудистых событий [16]. АДМА влияет на экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию и рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток [21]. Опосредованно АДМА запускает каскад реакций, сопровождающихся образованием реактивных форм кислорода, активацией толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и усилением образования провоспалительных цитокинов (в частности, IL-6) [22]. У пациентов с атеросклерозом коронарных артерий выявлены более высокие уровни АДМА, чем у здоровых пациентов, а у лиц с нестабильной стенокардией активность этого соединения выше, чем у пациентов со стабильной формой коронарной недостаточности. Указанные факты свидетельствуют об АДМА как о потенциально проатерогенном факторе.

К формированию нестабильной атеросклеротической бляшки предрасполагает и низкая экспрессия рецепторов к адипонектину I-го типа (ADR-1), что вкупе с гипoadипонектинемией, изначально имеющейся у пациентов высокого риска, может приводить к «озлокачествлению» атеросклероза с развитием цереброваскулярных катастроф. Также было показано, что хроническое повышение IL-6 ведет к ускоренному прогрессированию каротидного атеросклероза [18].

В наших собственных исследованиях было продемонстрировано значимое снижение активности NO у пациентов с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий, что может свидетельствовать об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки. Получены данные, свидетельствующие о том, что t-PA выступает как атеропротективный биомаркер атерогенеза, уровень которого значимо снижается у пациентов с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Статистически значимых различий в содержании изученных маркеров в крови в зависимости от пола получено не было ($p=0,21$ для t-PA и $p=0,57$ для PAI-1), однако у лиц мужского пола выявлена обратная зависимость содержания PAI-1 от активности NO ($R=-0,33$). В женской популяции такой корреляции не прослеживалось, что может косвенно подтверждать выявленную ранее в многочисленных исследованиях протективную роль гормонального фона в отношении развития и прогрессирования атеросклеротического процесса [8].

Среди биомаркеров воспаления, тесно ассоциированного с развитием атеросклероза, наибольшей специфичностью в отношении церебрального атеросклероза обладает липопротеид-ассоциированная фосфолипаза A₂ (Lp-PLA₂). Lp-PLA₂ синтезируется макрофагами в атеросклеротических бляшках (АСБ), особенно интенсивно в бляшках сонных артерий, а затем через повреждения в покрышке атеромы проникает в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами ли-

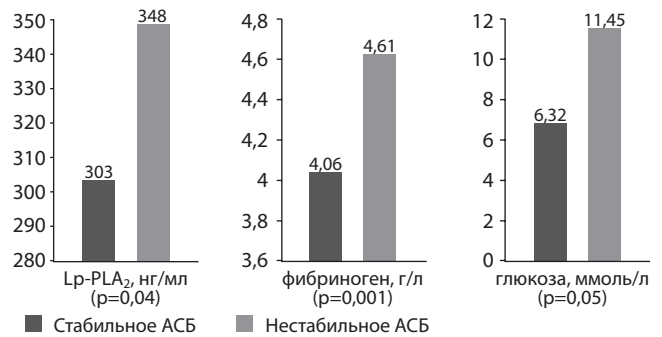


рис. 1: Сопоставление структуры АСБ и ряда биохимических показателей у пациентов с атеросклерозом.

попротеидов низкой плотности. Установлена связь повышения массы и активности Lp-PLA₂ с риском развития кардиоцеребральных событий [7].

При анализе взаимосвязи между строением АСБ (по данным дуплексного сканирования и исследования удаленных биоптатов) и биохимическими маркерами было установлено, что у пациентов с инсультом на фоне нестабильных АСБ уровень Lp-PLA₂ был выше, чем в группе со стабильными АСБ – $348,27 \pm 54,56$ нг/мл и $303,83 \pm 52,31$ нг/мл соответственно ($p=0,04$) (рис. 1). Кроме того, при развитии острого цереброваскулярного эпизода у больных с нестабильными АСБ в крови достоверно выше содержание фибриногена и глюкозы.

Широкое распространение МС в популяции способствует прогрессированию атеросклеротического поражения головного мозга. Ассоциация атерогенных эффектов основных компонентов МС – гиперинсулинемии, артериальной гипертонии, дислипидемии и ожирения – на фоне дисрегуляции системы гемостаза и гемореологии существенно увеличивает риск возникновения различных проявлений ЦВЗ, причем каждый из компонентов МС вносит вклад в развитие и прогрессирование ЦВЗ. Спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения сосудов, сердца, крови определяют характер и возникновение острой и декомпенсацию хронической цереброваскулярной патологии. В проспективном исследовании, оценивающем влияние компонентов МС на риск развития инсульта, было показано, что артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) независимо повышают возможность развития инсульта, а их сочетание сопровождается резким возрастанием этого риска [13].

Механизмы тесной связи между МС и атеросклерозом пока окончательно не определены. Некоторые авторы указывают на то, что атеросклероз, развивающийся в условиях метаболических нарушений, является результатом процессов, происходящих при недиабетическом атеросклерозе, но ускоренных, усиленных и протекающих более агрессивно. Так, у пациентов с СД2 повышено содержание в крови адгезивных молекул, оксидативных субстанций, цитокинов. Нарушения системы гемореологии и гемостаза, эндотелиальная дисфункция, возникающие на фоне МС, взаимно усиливают друг друга, что при отсутствии должной коррекции модифицируемых факторов риска МС приводит к необратимым последствиям – развитию субклинических ишемических поражений мозга и сосудистым катастрофам в виде острых ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [4, 10].

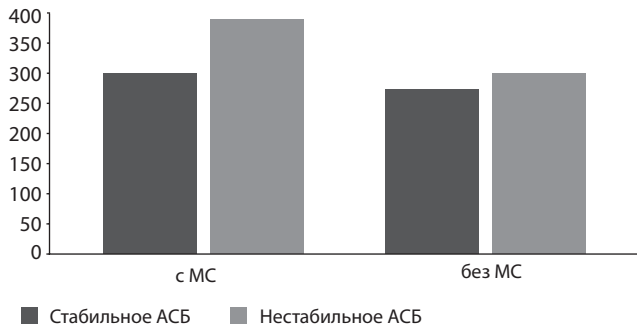


рис. 2. Структура АСБ и содержание Lp-PLA₂ в крови у пациентов с сочетанием ЦВЗ и МС.

Метаболические нарушения приводят к формированию метаболического повреждения вещества мозга и играют роль в поражении его сосудов, причем иногда эти процессы независимы друг от друга. При МС в процесс вовлекаются сосуды разного калибра – изменения отмечают как на макро-, так и на микрососудистом уровне. Наличие МС в 5 раз увеличивает вероятность раннего атеросклеротического поражения сонных артерий по сравнению с пациентами без каких-либо метаболических нарушений, причем возрастание риска развития этих изменений связывают с гиперинсулинемией и уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [14].

У лиц с МС на 36% увеличен риск возникновения и прогрессирования АСБ в сонных артериях, а также их большего объема [20]. Для больных с МС характерно комбинированное поражение артериальных бассейнов, диффузное (многоосементарное) поражение артерий, дистальное атеросклеротическое поражение сосудов, с большей кальцификацией сосудов и меньшим развитием коллатералей. По данным ультразвукового исследования, у больных с МС отмечается большая распространенность атеросклеротических поражений с неадекватным компенсаторным ремоделированием сосудистой стенки [2].

Эндотелиальная дисфункция – важнейший инициатор атеросклеротического процесса – характеризуется тенденцией к провоспалительному состоянию и протромботической активности, снижением способности к вазодилатации; она часто сочетается с инсулинорезистентностью [17].

При анализе биомаркеров у больных с сочетанием ЦВЗ и МС была обнаружена отрицательная корреляция уровней NO с плазменной концентрацией его эндогенного ингибитора – асимметричного диметиларгинина (АДМА). Оценка взаимосвязи воспалительных маркеров и прогрессирования атеросклероза сонных артерий выявила повышение значений Lp-PLA₂ у лиц с ЦВЗ на фоне МС по сравнению с пациентами без сопутствующего МС (324 нг/мл (284; 361) и 302 нг/мл (255; 358) соответственно), причем более частая встречаемость у пациентов с МС неоднородности структуры АСБ с гипохолестеринемическим компонентом коррелирует с повышенным содержанием Lp-PLA₂ в сыворотке крови ($p < 0,05$) (рис. 2).

Проведенное нами исследование у пациентов с ЦВЗ, подвергшихся ангиореconstructивным операциям на сонных артериях, выявило, что гиперплазия неоинтимы и рестеноз в оперированной артерии чаще отмечались у больных с МС. Также у больных с МС по сравнению с пациента-

ми без МС наблюдался значимо более высокий уровень Lp-PLA₂, что позволяет предложить этот показатель в качестве маркера активности атеросклеротического процесса и прогрессирования проявлений ЦВЗ и МС [6].

Гипергликемия как один из основных компонентов МС играет важную роль в развитии микро- и макрососудистой цереброваскулярной патологии. Наличие инсулинорезистентности является самостоятельным предиктором атеросклероза и сосудистых событий даже при отсутствии других факторов риска. Следствием хронической гипергликемии являются расширение сосудов и гиперперфузия вещества головного мозга, что сопровождается повышением внутрикапиллярного давления, влиянием на эндотелий сосудов и базальную мембрану. Кроме того, увеличенное количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования также способствует развитию сосудистых осложнений при МС. Диагностированный СД2 сопровождается более активным прогрессированием атеросклероза брахиоцефальных артерий, причем выраженность и распространенность атеросклероза прямо коррелируют с увеличением длительности течения СД2 ($p = 0,007$). Кроме того, для АСБ при СД2 характерны больший объем липидного ядра и воспалительная инфильтрация, а также более частое изъязвление бляшек и внутрисосудистое образование тромба, что может приводить к сужению просвета сосудов и повышенному риску ишемических событий [15].

Важным этапом патобиохимического каскада при цереброваскулярной патологии, особенно при ее сочетании с МС, является активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Свободные радикалы могут нарушать обмен азота, который в норме уменьшает агрегацию тромбоцитов, замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также препятствует окислению холестерина липопротеидов низкой плотности. Чувствительность мозга к токсическому воздействию свободных радикалов определяется высоким содержанием в мембранах нейронов мозга липидов с полиненасыщенными жирными кислотами и ионов металлов с переменной валентностью. Как было показано нами ранее, достижение целевого уровня показателей углеводного обмена не обеспечивает ликвидацию проявлений окислительного стресса у пациентов с МС/СД2 [1].

Таким образом, взаимопотенцирующее действие компонентов МС приводит к развитию и быстрому прогрессированию сосудистых заболеваний, в т.ч. и цереброваскулярных. Рациональная терапия таких компонентов МС, как артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение липидного и углеводного обмена, должна быть направлена не только на достижение целевых уровней соответствующих показателей, но и на стабилизацию проявлений недостаточности мозгового кровообращения. Коррекцию артериального давления (АД) необходимо проводить рационально, т.к. резкое снижение АД может способствовать нарастанию явлений энцефалопатии вследствие развития гипоперфузии мозга. При лечении нарушений углеводного обмена следует избегать эпизодов гипогликемии и гиперинсулинизма в крови, а гипотензивная и антилипидемическая терапия не должна обладать диабетогенным действием.

В попытке оказать максимальную помощь пациенту с ХЦВЗ врач вынужден выписывать несколько препаратов одновременно, тем самым увеличивая риск развития их потенци-

рующего влияния или несовместимости. Во избежание подобных ситуаций предпочтение следует отдавать препаратам с многофакторным поливалентным действием, имеющим достаточную доказательную базу эффективности и безопасности применения. Рассмотренные выше патогенетические особенности диктуют необходимость применения у данной категории пациентов фармакологических препаратов, избирательно блокирующих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием. Одним из них является широко используемый в ангионеврологической практике отечественный препарат мексидол, клиническая активность которого у больных с острыми и хроническими ЦВЗ была изучена в большом количестве исследований.

Собственный опыт использования мексидола у больных ХЦВЗ свидетельствует об улучшении состояния пациентов и уменьшении выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии: астено-невротического, цефалгического и вестибуло-мозжечкового синдромов. При оценке биохимических проявлений МС (инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена) на фоне курсового лечения мексидолом (внутривенные инфузии мексидола по 10 мл 5% раствора на 250 мл физиологического раствора в течение 14 дней, с последующим 3-месячным приемом препарата перорально в дозировке 125 мл 3 раза в день) был получен четкий и статистически значимый положительный эффект в виде существенного уменьшения явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности.

Несмотря на то, что коррекция нарушений гликемии у больных с СД2 не была достигнута полностью (в среднем отмечалось снижение базального уровня на 0,9 ммоль/л, $p=0,14$), улучшение уровня гликемии отмечено у большинства (66%) больных. При этом снижение гликемии происходило не за счет гиперинсулинизма, а, наоборот, сопровождалось существенным улучшением чувствительности к инсулину. Эти процессы нашли отражение в значимом снижении индекса инсулинорезистентности НОМА-2 с $3,42 \pm 2,1$ до $2,22 \pm 0,96$ ($p=0,001$), чему сопутствовало также достоверное снижение уровня С-пептида с $4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ нг/мл ($p<0,003$) (рис. 3).

Улучшение показателей липидного спектра крови проявилось в виде существенного снижения уровня триглицеридов – с $2,3 \pm 0,9$ ммоль/л (до лечения) до $1,9 \pm 0,77$ ммоль/л (после) ($p=0,00005$). При этом отмечено также значимое снижение значений холестерина ЛПНП – с $3,05 \pm 0,83$ ммоль/л до $2,77 \pm 0,67$ ммоль/л ($p=0,01$).

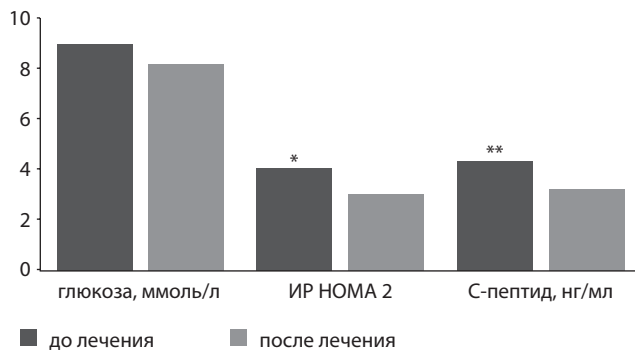


рис. 3: Динамика показателей углеводного обмена у больных СД2 на фоне терапии мексидолом (* $p=0,001$, ** $p=0,0035$).

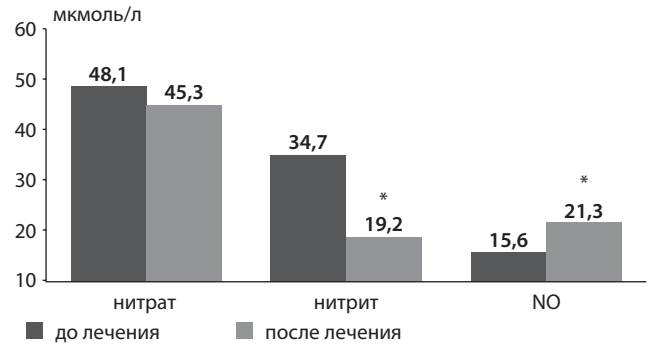


рис. 4: Динамика маркеров атерогенеза на фоне терапии мексидолом (* $p=0,001$).

Как видно на рис. 4, проведение вышеуказанного курса лечения способствовало значимому снижению плазменной концентрации важнейших маркеров атерогенеза – нитрита и NO ($p<0,005$).

С полученными биохимическими изменениями коррелируют и структурные изменения сосудистой стенки (по данным ультразвукового исследования). Так, у пациентов с СД2, имевших исходное утолщение комплекса интимамедиа, на фоне проведенной антиоксидантной терапии в 26% случаев зарегистрировано уменьшение его толщины. Однако динамики со стороны структуры атеросклеротических бляшек по результатам ультразвукового исследования до и после курса лечения мексидолом отмечено не было. Это может быть обусловлено небольшим сроком наблюдения (3 месяца) и требует дальнейших исследований, предполагающих проведение более длительных курсов лечения.

Заключение

Биомаркерный профиль («биомаркерная отягощенность») пациентов с МС – важный фактор, имеющий потенциально большое значение для своевременной диагностики ассоциированных состояний. Изменение уровня биомаркеров на фоне МС свидетельствует о тесной связи между метаболическими нарушениями и прогрессированием атеросклероза, а также может служить предиктором клинического ухудшения. Динамика вышеуказанных биомаркеров наряду с дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий, позволяющим оценить структуру и поверхность атеросклеротической бляшки сонной артерии, в сопоставлении с клиническими параметрами существенно помогают в оценке активности атеросклеротического процесса. Прогрессирующее и «злокачественное» течение атеросклероза на фоне МС может быть выявлено на ранних этапах, что позволит начать интенсивную и таргетную коррекцию указанной патологии. Следует сказать, что, не обладая абсолютной специфичностью и чувствительностью по отдельности, проатерогенные и антиатерогенные биомаркеры в совокупности способствуют выявлению группы пациентов высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений, а также формированию персонализированного, многокомпонентного подхода к их лечению и профилактике возможных осложнений.

Таким образом, для замедления прогрессирования сосудистого поражения головного мозга у больных с МС очевидна необходимость мер, направленных на устранение метабо-

лических нарушений (в первую очередь, нарушений жирового и углеводного обмена); эти меры должны включать назначение гемангиокорректирующих, антитромботических, антиоксидантных и эндотелиопротекторных препаратов. Необходима коррекция основных патогенетических механизмов сосудистого повреждения при СД – гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности. Подходы к ведению таких пациентов должны включать воздействие

как на механизмы самого МС, так и на его осложнения, что при своевременном назначении терапии способствует улучшению прогноза и качества жизни пациента. Коррекция или стабилизация основных этапов формирования данной патологии на фоне лечения мексидолом определяют перспективу дальнейшего изучения вновь выявленных свойств препарата с целью расширения показаний к его применению.

Список литературы

1. Антонова К.В. Влияние антиоксидантной терапии на показатели окислительного стресса. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.
2. Ануфриев П.Л., Танашиян М.М., Гулевская Т.С. и др. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2 типа. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2015; 5: 4–9.
3. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 5: 4–10.
4. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка и антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 1: 22–28.
6. Танашиян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза. Журн. неврол. им. Б.М. Маньковского. 2013; 1: 38–42.
7. Танашиян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В. и др. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции. Клин. неврол. 2013; 3: 16–23.
8. Танашиян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2015; 3: 20–25.
9. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 2001; 88: 1201–1203.
10. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan study. Stroke. 2008; 39: 30–35.
11. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–1847.
12. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2014; 383 (9913): 245–254.
13. Hu G., Sarti C., Jousilahti P. et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. Stroke. 2005; 36: 2538–2543.
14. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y. et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. Intern. Med. 2005; 44: 1232–1238.
15. Maksimovic M., Vlajinac H., Radak D. et al. Frequency and characteristics of metabolic syndrome in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. Rev. Med. Chile. 2009; 137: 329–336.
16. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation. 1999; 99: 1141–1146.
17. Muniyappa R., Iantorno M., Quon M.J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2008; 37: 685–711.
18. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K. et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. Stroke. 2014; 45: 2924–2929.
19. Palmer C., Kimber Ch., Doney A. Combined effect of inflammatory gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort of subjects with type 2 diabetes: A Go-DARTS Study. Diabetes. 2010; 59: 2945–2948.
20. Rundek T., White H., Boden-Albala B. et al. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. J. Cardiometab. Syndr. 2007; 2: 24–29.
21. Smith C.L., Anthony S., Hubank M. et al. Effects of ADMA upon gene expression: an insight into the pathophysiological significance of raised plasma ADMA. PLoS Med. 2005; 10: 1031–1043.
22. Yang Z.C., Wang K.S., Wu Y. et al. Asymmetric dimethylarginine impairs glucose utilization via ROS/TLR4 pathway in adipocytes: an effect prevented by vitamin E. Cell Physiol. Biochem. 2009; 24: 115–124.
23. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. J. Hypertens. 2006; 24: 611–619.

The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches

M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, K.V. Antonova, A.A. Raskurazhev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Keywords: ischemic cerebrovascular diseases, metabolic syndrome, antioxidant therapy, mexidol.

Metabolic syndrome (MS) is a risk factor for the development of acute and chronic vascular diseases of the brain. Oxidative stress developing under these conditions promotes the progression of atherosclerotic disease of the brachiocephalic arteries, which necessitates correction of the identified pathobiochemical abnormalities. The use of antioxidant drugs in patients with cerebrovascular diseases and MS reduces manifestations of the

latter, including insulin resistance, hypertriglyceridemia, and hyperglycemia. The article presents the results of investigation of the drug mexidol in patients with chronic cerebrovascular diseases associated with atherosclerosis and MS. The findings demonstrate that drugs of this group have good prospects to be used for comprehensive correction of various pathogenic stages of the developing pathology.

Контактный адрес: Лагода Ольга Викторовна – канд. мед. наук, старш. науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел./факс: +7 (495) 490-21-05; e-mail: anginev@gmail.com;

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

Антонова К.В. – врач-эндокринолог общеклинической группы ФГБНУ НЦН;

Раскуражев А.А. – науч. сотр. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Взаимосвязь зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга

И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, А.Н. Куликов, П.С. Дынин, А.Г. Труфанов, Д.С. Мальцев, А.А. Юрин

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны РФ (Санкт-Петербург, Россия)

В статье представлены современные данные о механизмах формирования зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Для исследования сетчатки использована методика оптической когерентной томографии с выполнением протоколов, направленных на оценку толщины ганглионарного слоя, слоя нервных волокон сетчатки, макулярной карты. Для оценки центральных структур выполнена МРТ головного мозга с дальнейшей оценкой толщины коры. Пациентам проведено нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя тесты для оценки тяжести заболевания, зрительно-пространственного восприятия, когнитивных функций. Полученные результаты выявляют зоны сетчатки и зрительной коры, имеющие наиболее значимые изменения у пациентов с различными стадиями БП, а также позволяют сформировать предположение о роли изменений периферических и центральных структур зрительного анализатора в формировании симптомокомплекса зрительно-пространственных нарушений при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, зрительно-пространственные нарушения, когнитивный дефицит, оптическая когерентная томография, МРТ-морфометрия.

Зрительные и зрительно-пространственные нарушения (ЗПН) являются одним из прогностически неблагоприятных проявлений болезни Паркинсона (БП) [3, 4, 8]. К ним относятся изменение контрастной чувствительности и цветового зрения, ощущение «песка» в глазах, расстройства пространственного восприятия, зрительные иллюзии и галлюцинации [17, 20, 24]. В числе других неблагоприятных немоторных проявлений БП следует назвать деменцию, имеющую ряд некогнитивных предикторов [2, 5–7, 9, 10]. В связи с этим важным представляется тот факт, что зрительно-пространственный дефицит в наибольшей степени проявляет себя у пациентов с наличием деменции [19, 37]. Именно у этой группы пациентов нередко развиваются зрительные галлюцинации [19, 33]. При этом показано, что нарушение зрительно-пространственного восприятия в сочетании с умеренно выраженными когнитивными нарушениями является предиктором деменции при БП [34, 37–38].

Дофаминергические нейроны, выявленные в сетчатке в 1982 г., безусловно, играют важную роль в функциональной активности сети медиаторов, действуя на уровне как внутренних, так и наружных ее слоев [27, 35]. За последнее время было проведено большое число исследований сетчатки глаза у пациентов с БП с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) – методики, успешно применяемой в диагностических целях и при других неврологических заболеваниях [1]. Рядом специалистов выполнялись исследования показателей толщины коры у пациентов с БП, имевших ЗПН [16–21, 33]. При выполнении ОКТ в большинстве случаев авторами учитывались показатели нейропсихологического обследования, что видится целесообразным с учетом наличия у па-

циентов с БП прогрессирующих когнитивных нарушений [13]. Обобщение имеющихся в литературе разноречивых данных по этой проблеме позволяет предполагать, что предпосылками к развитию ЗПН у пациентов с БП являются факторы, воздействующие на периферическую, проводниковую и центральную части зрительного анализатора. **Целью** нашего исследования было изучение роли изменений сетчатки глаза, толщины коры, особенностей клинической картины и нейропсихологического профиля пациентов с БП в развитии у них ЗПН.

Пациенты и методы

Для решения поставленных задач в группу исследования нами был включен 91 пациент с диагнозом БП, установленным в соответствии с критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании [30, 32]. Средний возраст составил $64,4 \pm 5,5$ лет, стадия заболевания – от 2,0 до 3,0 по функциональной шкале Хен–Яра [31]. Критериями исключения из группы являлись наличие значимой офтальмологической патологии (глаукома, возрастная макулодегенерация, ретиношизис, ретинальные кисты и др.), за исключением начальной возрастной катаракты, а также ряд неврологических заболеваний (перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения и т.д.). Все пациенты прошли неврологический и офтальмологический осмотр в клинике нервных болезней ВМедА и в клинике офтальмологии ВМедА с целью исключения сопутствующей неврологической и офтальмологической патологии, которые могли бы повлиять на итоговую интерпретацию результатов. Группу контроля составили 20 чел. сопоставимого возраста ($65,7 \pm 7,2$ лет) без наличия значимых неврологических и офтальмологических заболеваний.

Все пациенты с БП прошли нейропсихологическое тестирование, включавшее в себя оценку тяжести заболевания по Унифицированной рейтинговой шкале БП (UPDRS), тестирование когнитивных функций по шкалам краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) и краткой оценки регуляторных функций (Frontal Assessment Battery – FAB) [23, 25, 26, 28]. Также пациентам были предложены тесты на наличие ЗПН, включавшие в себя тест перечеркнутых фигур для исследования зрительного восприятия Поппельрейтера–Гента, тест замаскированных зрительных структур Готтшалдта, тест прогрессивных матриц Равена, опыт с анализом пространственных соотношений, пробу с оценкой положения стрелок на часах [11].

В результате тестирования пациенты с БП были разделены на 4 подгруппы. Первую составили пациенты без ЗПН и когнитивного дефицита (БПО), вторую – пациенты с наличием когнитивного дефицита без ЗПН (БПКН), третью – больные БП с наличием ЗПН без когнитивного дефицита (БПЗН) и четвертую – пациенты с наличием ЗПН и когнитивного дефицита (БПКНЗН).

Всем пациентам с БП и лицам контрольной группы было проведено исследование сетчатки глаза на аппарате ОКТ RTVue-100 (Optovue, США) с использованием следующих протоколов:

1) Протокол Ganglion Cell Complex (GCC), предназначенный для оценки общей толщины слоя ганглионарных клеток, а также верхнего и нижнего участков слоя ганглионарных клеток, разделенных по горизонтальному меридиану, включая показатели глобальных (global loss volume – GLV) и локальных (focal loss volume – FLV) потерь в процентном соотношении на участке 7x7 мм, центрированным на 1 мм латеральнее центральной ямки;

2) Протокол Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), оценивающий толщину слоя нервных волокон сетчатки, расположенных перипапиллярно. Данный протокол наряду с GCC является вторым наиболее часто используемым исследователями протоколом для оценки сетчатки глаза у пациентов с БП [18, 33]. Преимуществами RNFL являются возможность измерения толщины слоя по окружности, представляющей собой равноудаленные зоны относительно диска зрительного нерва (temporal-superior-nasal-inferior или TSNI), а также и отображение результатов исследования как в целом, так и отдельно в каждой зоне;

3) Протокол Macular Map (MM5), представляющий собой карту толщины сетчатки в макулярной зоне, разделенную на центральную область (фовеа), среднюю (парафовеа) и внешнюю (перифовеа). Преимуществом данного протокола является возможность оценки толщины как всех слоев сетчатки, так и слоев по границе внутреннего и наружного участков сетчатки.

У большинства пациентов была выполнена МРТ головного мозга на высокопольном аппарате Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл и использованием двухканальной катушки. Для оценки толщины коры головного мозга постпроцессинговая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программного обеспечения FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), оценивающего толщину коры с использованием критериев атласа Тайлараха

(<http://www.talairach.org/about.html>). Подсчет результатов производился с применением критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, медианного теста и расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В совокупности ЗПН были выявлены у 40 пациентов с БП, что составило 43,9% от общего числа обследованных больных. Распределение нарушений по группам (табл. 1) было следующим: БПО – 23 чел. (25,3%), БПКН – 28 чел. (30,7%), БПЗН – 22 чел. (24,2%), БПКНЗН – 18 чел. (19,8%).

Как видно на рис. 1 и в табл. 2, средний уровень толщины слоев сетчатки у пациентов группы БПО превышал таковой в других группах по результатам протоколов GCC Av и Overall RNFL. Для протокола MM5 такой тенденции в группе БПО не отмечалось и, более того, средний показатель здесь был меньше, чем в группах БПКН и БПЗН.

В результате наиболее чувствительным параметром при оценке толщины слоев сетчатки у пациентов с БП и у лиц контрольной группы оказался показатель толщины макулярной карты MM5 ($p < 0,05$ при сравнении обеих групп), в рамках которого более значимыми были снижения толщины участков фовеальной и перифовеальной области.

Распределение показателей толщины коры по исследуемым зонам в норме и при патологии представлено на рис. 2. Как видно из диаграммы, некоторые показатели были равны аналогичным показателям при БП и даже превышали их.

С помощью корреляционного анализа была проведена оценка изменений толщины коры и возможная взаимосвязь этих изменений с изменениями толщины сетчатки. Было выявлено несколько положительных корреляционных взаимосвязей (табл. 3). Так, например, наблюдалась корреляционная взаимосвязь изменения толщины височного сектора нижнего квадранта слоя нервных волокон сетчатки с толщиной верхней теменной извилины, а также корреляция ряда других показателей (толщины верхней полусферы перифовеа и верхнего квадранта перифовеа с толщиной верхней затылочной извилины, ряда участков перифовеа со средней и верхней лобными извилинами, зонной обонятельной борозды).

В данной работе не рассматривалось влияние лекарственных средств на формирование ЗПН, поскольку в подоб-

таблица 1: Характеристики пациентов с БП по группам ЗПН.

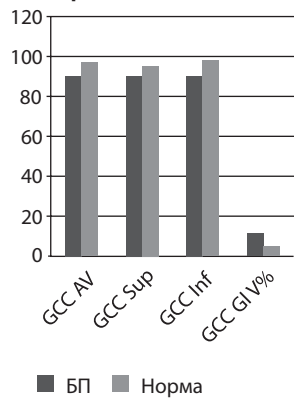
Характеристика	БПО	БПКН	БПЗН	БПКНЗН
Число больных	23	28	22	18
Пол				
М	19	18	16	13
Ж	4	10	6	5
Возраст (m±sd)	61,13±5,10	66,14±5,52	62,55±4,67	68,55±3,40
Стадия БП по Хен-Яру				
2	8	7	2	–
2,5	11	14	9	1
3	4	7	10	15
4	–	–	1	2

таблица 2: Результаты протоколов GCC, RNFL и MM5 в группах пациентов и контроле (m±sd).

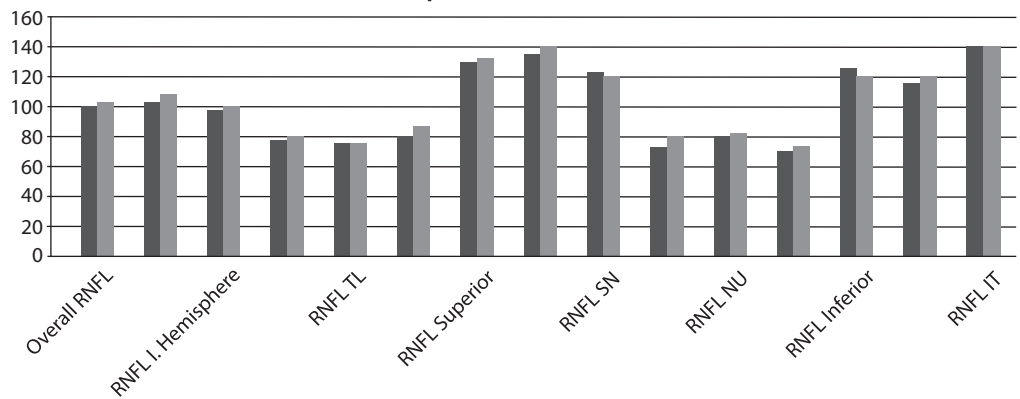
Показатель	БП (все больные), нм	БПО, нм	БПKN, нм	БПЗН, нм	БПKNЗН, нм	Норма, нм	p ^a
GCC Av	92,13±8,08	95,45±7,66	92,67±9,74	88,96±6,96	90,91±5,45	96,61±10,50	0,060
Overall RNFL	101,00±10,54	105,38±11,29	100,93±9,99	97,44±6,18	99,81±13,23	104,80±12,67	0,158
MM5 Fovea	272,42±20,82	266,30±14,92	274,68±28,00	278,68±27,53	269,06±16,18	288,67±25,77	0,002 ^b

Примечание: ^a – сравнение между группой контроля и группой пациентов с БП; ^b – статистически значимое различие; GCC Av – общее количество ганглионарных клеток; RNFL – общая толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки; MM5 Fovea – толщина фовеальной области макулярной карты.

Слой ганглионарных клеток, протокол GCC (нм)



Слой нервных волокон сетчатки, протокол RNFL (нм)



Толщина сетчатки в центральной области (протокол MM5)

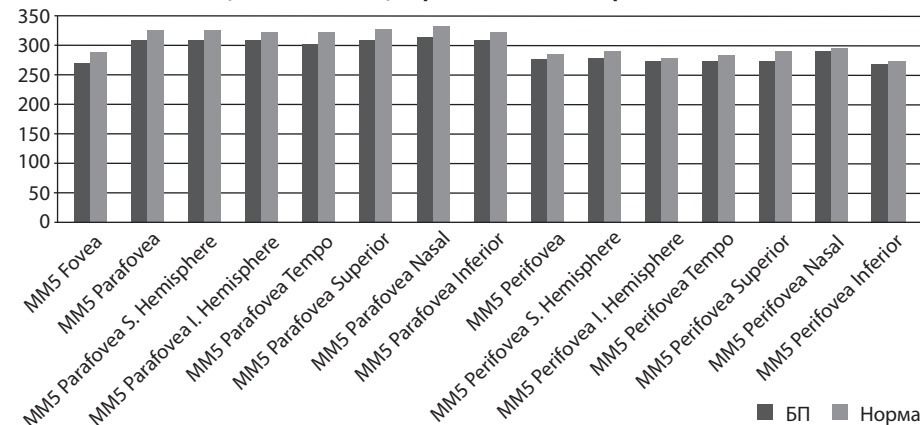


рис. 1: Толщина ганглионарного слоя (GCC Av), слоя нервных волокон сетчатки (Overall RNFL), фовеальной, пара- и перифовеальных зон макулы (MM5).

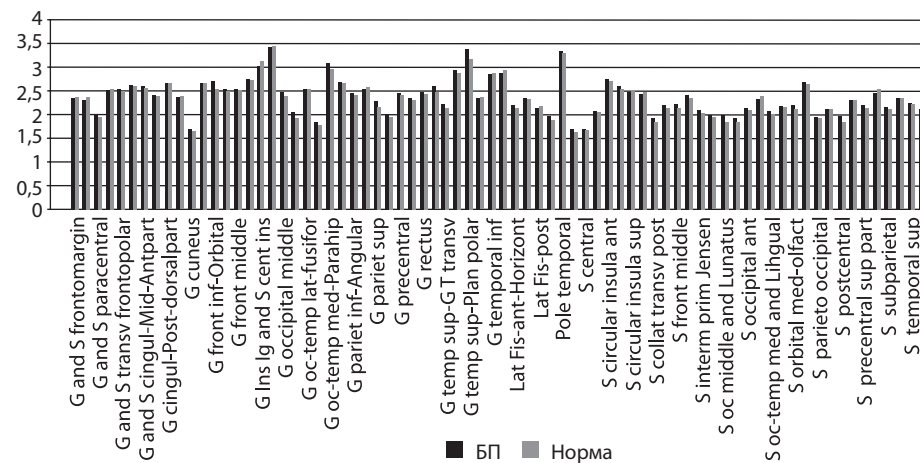


рис. 2: Толщина исследуемых участков коры в группах БП и нормы (мм).

таблица 3: Взаимосвязь толщины слоев сетчатки и участков коры головного мозга при БП (корреляционный анализ по Спирмену).

Показатель	Корреляционная взаимосвязь ($p < 0,05$)	Коэффициент корреляции
Общий процент потерь ганглионарных клеток (GCC GLV%)	Первая межзачаточная борозда Енсена	0,293
Инфратемпоральный участок CHBC (RNFL IT)	Верхняя теменная извилина	0,283
Верхнетемпоральный участок CHBC (RNFL TU)	Околomosозлистая борозда (Sulcus pericallosal)	0,261
Нижний квадрант CHBC (RNFL Inferior)	Передняя горизонтальная ветвь латеральной борозды	0,321
Инфраназальный участок CHBC (RNFL IN)	Передняя горизонтальная ветвь латеральной борозды	0,365
Протоколы макулярной карты (MM5)		
Фовеа (MM5 Fovea)	Верхняя височная извилина	0,242
	Околomosозлистая борозда (Sulcus pericallosal)	0,245
	Средняя затылочная извилина	0,200
Парафовеа (MM5 Parafovea)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,302
Верхняя полусфера парафовеа (MM5 Parafovea S. Hemisphere)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,309
Темпоральный квадрант парафовеа (MM5 Parafovea Tempo)	Верхняя височная извилина	0,286
	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,333
Верхний квадрант парафовеа (MM5 Parafovea Superior)	Внутриременная борозда и поперечная теменная борозда	0,316
Перифовеа (MM5 Perifovea)	Верхняя лобная извилина	0,282
	Обонятельная борозда	0,338
Верхняя полусфера перифовеа (MM5 Perifovea S. Hemisphere)	Средняя лобная извилина	0,356
	Верхняя лобная извилина	0,334
	Верхняя затылочная извилина	0,276
	Прямая извилина	0,33
	Предклинье	0,342
Верхний квадрант перифовеа (MM5 Perifovea Superior)	Обонятельная борозда	0,388
	Средняя лобная извилина	0,356
	Верхняя лобная извилина	0,323
	Верхняя затылочная извилина	0,307
	Прямая извилина	0,3
	Предклинье	0,367
	Обонятельная борозда	0,362

Примечание: CHBC – слой нервных волокон сетчатки.

ных случаях эффект может носить преходящий характер, вызванный действием препарата. Полученные данные об изменениях сетчатки в исследованной выборке пациентов позволяют предположить влияние истончения определенных ее слоев на формирование ЗПН. Установлена корреляционная связь изменений толщины определенных отделов сетчатки с лобной и затылочной корой. Следует отметить, что когнитивные нарушения, а также наиболее неблагоприятные варианты ЗПН (иллюзии, галлюцинации) чаще проявляются на развернутых стадиях БП. В частности, в нашем исследовании группу БПКНЗН составляли преимущественно пациенты со стадиями 3,0–4,0 по Хен–Яру, которые имели более выраженный моторный дефицит в сравнении с другими тремя группами. В связи с этим привлекательной представляется перспектива использования наиболее чувствительных показателей, выявляемых на ОКТ-исследовании, как потенциальных биомаркеров развития ЗПН и последующих когнитивных нарушений, что может помочь обеспечить более раннее начало адекватной терапии. Однако у пациентов с наличием изменений толщины сетчатки, вызванных офтальмологическими и соматическими заболеваниями (глаукома, сахарный диабет),

информативность данного исследования значительно снижается [22].

Важно добавить, что ЗПН в сочетании с развивающимися впоследствии когнитивными нарушениями возникают, как правило, у более пожилых пациентов, что также может снижать достоверность исследования в силу естественного прогрессирования дегенеративных процессов. Это определяет актуальность исследований, направленных на оценку периферической и центральной частей зрительного анализатора в различных группах пациентов с БП в динамике, что позволит оценить скорость изменений толщины сетчатки глаза и коры головного мозга, их взаимосвязь с другими немоторными и моторными проявлениями заболевания. Целесообразным представляется также использование дополнительных инструментальных методов и новых технологий [10, 14, 15] для более глубокой оценки тонких структурно-функциональных изменений головного мозга, свойственных этому нейродегенеративному заболеванию, а также выработки четких дифференциально-диагностических критериев дифференциальной диагностики с эссенциальным тремором [29] и другими расстройствами движений.

Список литературы

1. Бойко Э.В., Коваленко А.В., Бисага Г.Н., Краснощекова Е.Е. Роль оптической когерентной томографии в диагностике и лечении деминиализирующих заболеваний. Офтальмол. ведомости. 2010; 1: 4–10.
2. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. Consilium Medicum. 2007; 7: 9–15.
3. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 41–47.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М: МЕДпресс-информ, 2012.
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004; 4: 76–80.
6. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. Успехи геронтологии. 2004; 13: 94–101.
7. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. Вестн. Росс. Военно-мед. акад. 2007; 3: 43–49.
8. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма. Методические рекомендации. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2012.
9. Литвиненко И.В., Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М: Соверо пресс, 2014: 86–89.
10. Литвиненко И.В., Труфанов А.Г., Юрин А.А. и др. Морфометрические основы депрессии при болезни Паркинсона и возможности ее прогнозирования. Доктор.Ру. 2014; 6-1 (94): 20–25.
11. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб: Питер, 2008.
12. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 2: 3–8.
13. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012 (Спецвыпуск 2): 51–55.
14. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и ее роль в изучении экстрапирамидных заболеваний В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М: Соверо пресс, 2014: 138–142.
15. Тютин Л.А., Поздняков А.В., Станжевский А.А., Литвиненко И.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона. Мед. визуализация. 2006; 4: 105–111.
16. Aaker G.D., Myung J.S., Ehrlich J.R. et al. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. Clin. Ophthalmol. 2010; 4: 1427–1432.
17. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. The retina in Parkinson's disease. Brain. 2009; 132: 1128–1145.
18. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Retinal thickness in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2011; 17: 431–436.
19. Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. Mov. Disord. 2011; 26: 2387–2395.
20. Biousse V., Skibell B.C., Watts R.L. et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. Neurology. 2004; 62: 177–180.
21. Cubo E., Tedejo R.P., Rodriguez Mendez V. et al. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. Mov. Disord. 2010; 25: 2461–2462.
22. Curcio C.A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. Eye. 2001; 15: 376–383.
23. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 2000; 55: 1621–1626.
24. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. Vision Res. 2005; 45: 1285–1296.
25. Emre M., Arslan D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2007; 15: 1689–1707.
26. Fahn S., Elton R.L. UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (eds.) Recent Developments in Parkinson's Disease. 2nd ed. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987: 293–304.
27. Frederick J.M., Rayborn M.E., Laties A.M. et al. Dopaminergic neurons in the human retina. Comp. Neurol. 1982; 210(1): 65–79.
28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psych. Res. 1975; 12: 189–198.
29. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. Russian Journal of Genetics. 2002; 12: 1447–1451.
30. Gibb W.R., Less A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988; 51: 745–752.
31. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967; 17: 427–442.
32. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992; 55: 181–184.
33. Lee J.Y., Kim J.M., Ahn J. et al. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2014; 29: 61–67.
34. Litvan I., Goldman J.G., Truster A.I. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov. Disord. 2012; 27: 349–356.
35. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. Surg. Radiol. Anat. 1988; 10: 137–144.
36. Svenningsson P., Westman E., Ballard C., Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. Lancet Neurol. 2012; 11: 697–707.
37. Tian T., Zhu X.-H., Liu Y.-H. Potential role of retina as a biomarker for progression of Parkinson's disease. Int. J. Ophthalmol. 2011; 4: 433–438.
38. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5-year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain. 2009; 132: 2958–2969.

The relationship between visuospatial disorders in Parkinson's disease and thickness of retina and cortex

I.V. Litvinenko, E.V. Boyko, A.N. Kulikov, P.S. Dynin, A.G. Trufanov, D.S. Mal'tsev, A.A. Yurin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Keywords: Parkinson's disease, visuospatial disorders, cognitive deficit, optical coherence tomography, MRI morphometry.

This paper presents the current data on the mechanisms of formation of visuospatial disorders in Parkinson's disease (PD). Optical coherence tomography method was used to study the retina, using the protocols designed to assess the thickness of ganglionic layer, retinal nerve fiber layer, and macular map. Central structures were assessed using MRI of the brain followed by evaluation of the cortical thickness. Patients underwent neuropsychological

tests, including tests designed to assess the severity of the disease, visuospatial perception, and cognitive functions. The results revealed the retinal and prestriate areas with the most significant changes in patients with different stages of PD, and allowed us to hypothesize the role of changes in the peripheral and central structures of the visual analyzer in formation of symptom complex of visuospatial disorders in PD.

Контактный адрес: Дынин Павел Сергеевич – аспирант кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: pavydinin@yandex.ru;

Литвиненко И.В. – нач. кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова;

Бойко Э.В. – проф. кафедры офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Куликов А.Н. – нач. кафедры офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Труфанов А.Г. – препод. кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова;

Мальцев Д.С. – врач-офтальмолог клиники офтальмологии ВМедА им. С.М. Кирова;

Юрин А.А. – адъюнкт кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова.

Дистоническая камптокормия: клиника, диагностика, результаты лечения

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Г.В. Забродец, О.В. Глеб, В.В. Алексеев, В.С. Терехов

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

Целью исследования было выявление клинических особенностей камптокормии как одного из симптомов дистонии и оценка эффективности различных методов лечения этого состояния. В исследование было включено 39 пациентов с дистонией и наличием симптомов камптокормии. Проанализированы клинические особенности дистонической камптокормии, оценены результаты медикаментозного лечения и курсов ботулинотерапии, а также методов нейромодуляции – транскраниальной магнитной стимуляции и глубокой стимуляции мозга. Показано, что в терапии пациентов с камптокормией, обусловленной дистоническим гиперкинезом, необходим поэтапный и комплексный подход, при этом наиболее эффективными методиками для лечения являются локальные инъекции ботулотоксина и глубокая стимуляция мозга. Для повседневного практического применения у пациентов с дистонической камптокормией может быть рекомендовано также более широкое применение низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляции.

Ключевые слова: камптокормия, дистония, лечение, ботулотоксин, транскраниальная магнитная стимуляция, глубокая стимуляция мозга.

Термин камптокормия происходит от греческих слов «kamptos» – согнуть и «kormos» – туловище [7]. Синдром «функционально согнутого позвоночника» впервые описал В.С. Brodie в 1818 г. у пациента с истерией [11]. Термин «camptocormia» был впервые введен в 1914 г. французскими неврологами А.М. Souques и М.В. Rosanoff-Saloff, которые описали наклон туловища после травмы у солдат во время Первой мировой войны [17]. Для камптокормии характерны невозможность выпрямиться, сопротивление при попытке извне придать туловищу нормальную позу, сохранение такого положения при любых движениях, в т.ч. и при ходьбе; в положении лежа сгибание туловища исчезает и позвоночник приобретает правильную конфигурацию [6].

За прошедшие 100 лет с момента описания камптокормии данный симптом наблюдался при многих заболеваниях. Камптокормия является одной из редких форм фокальных дистоний, более часто она встречается в клинической картине сегментарной и генерализованной дистонии [5]. В реализации дистонических синдромов большую роль играют генетические факторы [1, 15]. Неестественное положение туловища может наблюдаться при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, миопатии, паранеопластическом синдроме, остеопорозе, реже оно встречается при неврозах, хотя именно при неврозах камптокормия была описана изначально [27].

Целью настоящего исследования было выявление клинических особенностей камптокормии как одного из симптомов дистонии, а также оценка эффективности различных методов лечения камптокормии.

Пациенты и методы

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии наблюдались 39 пациентов с симптомами камптокормии, из них у 5 (12,8%) пациентов камптокормия встречалась как вариант фокальной дистонии, у 15 (38,5%) она отмечалась как один из сим-

птомов сегментарной дистонии, у 19 (48,7%) – присутствовала в клинической картине генерализованной дистонии. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,05, средний возраст – $38,3 \pm 10,3$ лет.

При первичном установлении диагноза проводилось обследование в условиях стационара, включая общий и биохимический анализы крови с исследованием С-реактивного белка, ревматического фактора, титра антистрептолизина, выполнялись рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника с функциональными рентгенограммами, проводилось МРТ-исследование грудного и поясничного отделов позвоночника для исключения других причин камптокормии; по показаниям выполнялась денситометрия, электронейромиография, прозеринный тест, осуществлялись консультации психолога и психиатра. Дифференциальная диагностика проводилась с заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью, в т.ч. слабостью мышц спины и мышц тазового пояса (в первую очередь это первичные осевые миопатии, миастения, ревматологические заболевания, эндокринные миопатии). При наличии болевого синдрома исключался вертеброгенный характер болей. У части пациентов заболевание дифференцировалось с психогенными формами камптокормии.

Для оценки функции поддержания вертикальной позы выполнялась статическая стабилметрия с помощью компьютерного стабиланализатора «Стабилан 01-2» (ОАО «Ритм», Россия). Использовалась стандартная методика, при этом испытуемые выполняли тест Ромберга [3].

Интенсивность болевого синдрома определялась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в баллах от 0 до 10. Для объективизации степени выраженности гиперкинеза использовалась международная оценочная шкала дистонического движения для генерализованной дистонии Burke–Fahn–Marsden (BFM), где степень гиперкинеза колеблется от 0 до 60 баллов [9].

Проанализированы результаты долгосрочной терапии 39 пациентов с симптомами камптокормии, включая медикаментозное, физиотерапевтическое лечение, инъекции препарата ботулинического токсина типа А (БТА), применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) и результаты глубокой стимуляции мозга.

У 20 пациентов с симптомами камптокормии в комплексном лечении применялась ритмическая ТКМС, которая проводилась на аппарате «Нейро-МС» («Нейрософт», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе программы STATISTICA 8,0. При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличного от нормального, данные представлены как медиана значений и интерквартильный интервал Me (25%; 75%). Критерий Уилкоксона применялся для сравнения наблюдений до и после лечения. При сравнении долей признака применялся z-критерий (z). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от направления наклона туловища выделяли несколько форм камптокормии: наклон туловища в сторону имел место у 8 пациентов (20,6%), отклонение туловища кзади – у 5 (12,8%), наклон туловища вперед – у 3 (7,7%), комбинации вышеперечисленных вариантов, включая ротацию туловища, – у 23 (58,9%). Для обозначения направления наклона туловища мы использовали термины латерокормия, ретрокормия и антерокормия.

У 4 (10,3%) пациентов с сегментарными и генерализованными формами дистонии заболевание дебютировало с камптокормии, позже вовлекались мышцы шеи или конечностей. У 3 (7,6%) пациентов имелся отягощенный наследственный анамнез: близкие родственники имели фокальные или генерализованные формы дистонии. Для пациентов с изолированной камптокормией как проявлением дистонии было характерно позднее начало заболевания, средний возраст дебюта составил $49,3 \pm 8,3$ лет; случаев ремиссии заболевания зафиксировано не было. При детальном сборе анамнеза 4 (10,2%) пациента отметили травмы или операции в области живота в среднем за 5,2 мес до появления первых симптомов заболевания. Значимость локального травматического воздействия при фокальных дистониях описана в литературе, в т.ч. и для камптокормии [19]. По международной оценочной шкале генерализованной дистонии BFM выраженность дистонии составила 25,0 (19,5; 37,0) баллов, включая симптомы дистонии туловища – 5,5 (3,0; 5,0) баллов. Наличие болевого синдрома отметили 34 (87,2%) пациентов, оценка по шкале ВАШ имела высокие значения и составила 4,4 (3,5; 7,0) баллов.

При оценке показателей стабилотраграмм у пациентов с камптокормией по сравнению с группой здоровых лиц наблюдалось увеличение площади стадиокинезиограммы до 775 ± 83 мм² ($p < 0,01$) и снижение скорости перемещения центра давления до $22,6 \pm 0,7$ мм/с ($p < 0,001$). У двоих пациентов исследование не было выполнено из-за невозможности удержания равновесия на платформе.

При анализе рентгенограмм поясничного и грудного отделов позвоночника обращали внимание на наличие ско-

лиоза на обзорной рентгенограмме, присутствие дистрофических, деструктивных изменений, аномалий развития. Сколиоз поясничного и грудного отделов позвоночника зафиксирован у 35 (89,7%) пациентов с камптокормией; преобладал сколиоз II степени – 15 (43,7%) больных, сколиоз III степени выявлен у 11 (30,8%) пациентов, I степени – у 4 (10,2%), IV степени – у 2 (5,1%). На функциональных рентгенограммах случаев спондилолистеза выявлено не было. У 37 (94,8%) пациентов были выявлены рентгенологические признаки остеохондроза, у 3 (7,7%) – признаки унковертебрального артроза, у 8 (20,5%) – сглаженность физиологического лордоза, у 9 (23,1%) – усиление гиперлордоза. МРТ поясничного и грудного отделов позвоночника была выполнена у всех пациентов для исключения других причин камптокормии: дегенеративного стеноза позвоночного канала, грыж межпозвоночных дисков с компрессией дурального мешка, объемных образований.

При первичной установке диагноза применялась медикаментозная терапия, назначались поэтапно миорелаксанты центрального действия (толперизон, баклофен), препараты вальпроевой кислоты, оценивалась возможная эффективность препаратов леводопа, при отсутствии эффекта от вышеперечисленных групп применялись производные бензодиазепинов (клоназепам). Убедительного клинического эффекта по шкале BFM у пациентов с камптокормией при приеме миорелаксантов центрального действия и препаратов вальпроевой кислоты не отмечалось, случаев положительного эффекта при приеме препаратов леводопы также не было. У 5 (12,8%) пациентов отмечена положительная динамика при приеме клоназепама, при этом у одной пациентки препарат был отменен из-за наличия побочных эффектов в виде снижения концентрации внимания, сонливости и головокружения.

В комплексном лечении пациентов с камптокормией использовалась ТКМС. Пациенты получали сеансы низкочастотной ритмической ТКМС кольцевым койлом, напряженность магнитного поля подбиралась на 20% выше двигательного порога в соответствии с индивидуальной переносимостью и составляла 0,5–1,0 Тл. Частота импульсов в серии составляла 1 Гц, длительность серии – 10 с, интервал между сериями импульсов – 5 с, длительность пробного первичного сеанса – 5 мин. При хорошей переносимости длительность терапевтического сеанса составляла 10 мин, курс – 8–10 сеансов. При проведении сеанса ТКМС койл располагали над проекцией Vertex с последующим смещением койла вверх или вниз по сагитальной линии для поиска мишени.

Курс лечения ТКМС проводился на фоне базисной медикаментозной терапии, изменение дозы или замены лекарственных средств на фоне курса лечения и в течение 1 мес после не проводили. После курса низкочастотной ТКМС у 13 (65,0%) пациентов наблюдалась положительная динамика в отношении симптомов камптокормии, отмечалось уменьшение симптомов по общей шкале BFM с 23,0 (18,0; 36,0) до 21,0 (17,0; 32,0) баллов ($p < 0,05$), по разделу шкалы по области туловища – с 5,5 (3,0; 5,0) до 4,0 (2,5; 4,0) баллов ($p < 0,05$). Данный метод обладал хорошей переносимостью процедуры: головных болей, головокружения, других неприятных ощущений после процедур пациенты не отмечали.

Лечение методом локальных инъекций БТА проводилось пациентам при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и физиотерапевтических методов воздействия,



рис. 1: Инъекции раствора ботулотоксина в область прямой мышцы живота с помощью системы инъекционного мониторинга.

в случаях преобладания симптомов дистонического гиперкинеза в туловище над другими проявлениями дистонии. Инъекции БТА выполнены у 10 (25,6%) пациентов, средняя доза диспорта была достаточно велика и составила 1125 ЕД. Мышцы-мишени выбирались в зависимости от характера дистонического гиперкинеза. В группе пациентов с наклоном туловища кзади и в сторону введения БТА осуществлялись в мышцы, выпрямляющие позвоночник, – 8 (80,0%) больных, а также в квадратные мышцы поясницы – 2 (20,0%) пациентов. При наклоне туловища вперед введение препарата осуществлялось в прямые мышцы живота – 3 (30,0%) пациента, а у одного (10,0%) пациента инъекции дополнительно выполнялись в косые мышцы живота. По данным литературы, для точного введения раствора БТА в мышцы брюшного пресса необходимо использование портативного электромиографа с наличием полых игл-электродов [13]. Для выполнения данной манипуляции нами применялась система инъекционного мониторинга AccuGuide.

Использование системы инъекционного мониторинга у пациента с камптокормией в форме наклона туловища вперед представлено на рис. 1. Для выполнения инъекций, с учетом анатомических особенностей строения прямой мышцы живота, было выбрано по 3 точки с каждой стороны, соответственно расположению мышечных «кубиков».

Использование электромиографического контроля позволяет обеспечить точное введение препарата, особенно при инъекциях в косую мышцу живота. У пациентов с наличием ожирения также могут возникать трудности с определением глубины погружения иглы при инъекциях в область прямой мышцы живота, а введение раствора БТА в область подкожной клетчатки не будет оказывать лечебного действия. Наиболее опасное осложнение инъекций БТА в область передней стенки живота сопряжено с попаданием раствора токсина в брюшную полость, вследствие чего развивается парез кишечника, который может привести к летальному исходу.

При осмотре через 4 нед после инъекции БТА наблюдалось уменьшение симптомов камптокормии у 2 из 3 (66,7%) пациентов после введения препарата в мышцы передней



рис. 2: Пациентка с камптокормией до лечения.



рис. 3: Та же пациентка, что и на рис. 2, после лечения БТА.

брюшной стенки, значительная положительная динамика наблюдалась у 4 из 7 (57,1%) пациентов после введения препарата в область мышц спины. Фотография пациентки с камптокормией до и через 4 нед после односторонней инъекции БТА в мышцу, выпрямляющую спину, представлена на рис. 2 и 3. При оценке симптомов дистонии наблюдалось уменьшение показателя по шкале BFM с 12,0 (8,5; 16,0) до 8,0 (4,5; 12,0) баллов ($p < 0,05$), при этом симптомы дистонии туловища уменьшились с 6,5 (4,0; 7,0) до 2,5 (1,0; 3,0) баллов ($p < 0,05$). Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ значительно уменьшилась с 4,5 (3; 7) до 2,5 (2; 4) баллов ($p < 0,05$). Побочных эффектов при лечении симптомов камптокормии локальными инъекциями БТА не наблюдалось. Средняя продолжительность эффекта по данным опроса пациентов составила 7,3 мес (от 5 до 16 мес).

В исследуемой группе 14 пациентам с наиболее тяжелыми формами дистонии были проведены операции по имплантации электродов для глубокой стимуляции мозга. Средний период наблюдения за пациентами после операции составил 18 мес. У пациентов, получивших оперативное лечение, первоначально степень тяжести дистонии по шкале BFM была выраженной и составила 32 (25; 43) баллов, у 12 (85,8%) пациентов камптокормия наблюдалась при генерализованной дистонии, у 1 (7,1%) – при мультифокальной дистонии и у 1 (7,1%) – при сегментарной форме дистонии. На фоне глубокой стимуляции мозга у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в отношении симптомов камптокормии, симптомы дистонического гиперкинеза по шкале BFM уменьшились до 12 (6; 16) баллов ($p < 0,001$), при этом симптомы дистонии туловища уменьшились с 7,0 (4,0; 7,5) до 1,5 (1,0; 3,0) баллов ($p < 0,05$).

У 2 (14,2%) из 14 пациентов на фоне глубокой стимуляции мозга наблюдалась вторичная ортопедическая деформация позвоночника, из-за которой при отсутствии симптомов дистонии в аксиальной мускулатуре полного регресса сколиоза грудного и поясничного отделов позвоночника не произошло. У обоих пациентов заболевание началось в детском возрасте (7 и 8 лет) в период активного роста, и с момента начала болезни до оперативного вмешательства прошло 9 и 15 лет.

Обсуждение

До недавнего времени возможности лечения камптокормии как одного из симптомов дистонии были ограничены. Появление новых технологий расширяет возможности терапии данного симптома. Прежде чем приступить к выбору метода терапии, важно верифицировать причину камптокормии. Необходимо помнить о том, что камптокормией может манифестировать ряд других неврологических заболеваний, сопровождающихся поражением мышц тазового пояса, включая миастению, первичные осевые миопатии, митохондриальную миопатию, вторичные миопатии на фоне гипотиреоза, дерматомиозита и полимиозита [8, 12, 14, 18]. Наиболее частой причиной камптокормии является болезнь Паркинсона, но данное заболевание достаточно просто клинически дифференцировать с идиопатической дистонией [20, 29]. При дифференцировании с мышечным поражением, кроме клинического осмотра, широко применяются электронейромиография, МРТ мягких тканей, биопсия мышц, генетическое исследование [21, 26]. При подозрении на миопатию могут быть полезны данные о состоянии мышц, полученные при компьютерной и магниторезонансной томографии [23]. В редких случаях камптокормия может быть обусловлена причинами психогенного характера [28].

После установления диагноза дистонии лечение пациентов осуществлялось поэтапно, на амбулаторном этапе применялись медикаментозные методы коррекции, но частичное облегчение симптомов камптокормии наблюдалось только на фоне приема препаратов бензодиазепаина (клоназепам).

Одним из методов выбора для лечения камптокормии является введение препаратов БТА [4]. По мнению J. Jankovic, инъекции БТА являются эффективными при всех формах дистонической камптокормии, при этом требуется использование высоких доз препарата [16]. По данным нашего исследования, инъекции БТА были эффективны при вовлечении в дистонический гиперкинез мышц брюшного пресса и мышц, выпрямляющих позвоночник. Одним из показаний к введению БТА было наличие форм с вовлечением в дистонический гиперкинез доступных для инъекции мышц: так, при камптокормии в виде наклона туловища вперед для инъекции отбирались пациенты с преимущественным напряжением и сокращением мышц брюшного пресса. Дифференцирование между сокращением мышц брюшного пресса и подвздошно-поясничных мышц как причины дистонического наклона туловища вперед проводилось на основании визуального осмотра, пальпаторного исследования и ультразвуковой диагностики.

Симптомы камптокормии с наклоном туловища вперед могут быть обусловлены сокращением подвздошно-по-

ясничных мышц. В литературе имеются описания введения БТА в область подвздошно-поясничных мышц при камптокормии на фоне дистонии и болезни Паркинсона [11, 24]. Часть авторов использует компьютерную томографию для контроля расположения иглы при инъекциях в данную мышцу, что уменьшает риск повреждения внутренних органов во время манипуляции [2, 10]. В случаях камптокормии, обусловленной дистоническим сокращением *mm. iliopsoas*, предпочтение отдается глубокой стимуляции мозга как методу, позволяющему достигнуть долгосрочный эффект [25].

Наиболее эффективной методикой лечения была глубокая стимуляция мозга: эффект от лечения наблюдался во всех случаях, причем данный высокотехнологичный подход обеспечивал долгосрочное улучшение состояния. Направлению на оперативное лечение подлежат в первую очередь пациенты с камптокормией, имеющие нарушение функции удержания равновесия и передвижения, когда оценка по части шкалы BFM для оценки симптомов дистонического гиперкинеза в области туловища составляет ≥ 5 баллов. Одним из определяющих условий направления пациента на операцию является также отсутствие эффекта от других методов лечения. При имплантации электродов для глубокой стимуляции мозга мишенью при дистонии является вентральная часть внутреннего сегмента бледного шара. Эффективность таких операций при генерализованных формах дистонии, по данным литературы, достигает 90–95% [22], однако данных об эффективности воздействия на симптомы дистонической камптокормии в литературе нет. По данным нашего исследования, эффективность глубокой стимуляции мозга у пациентов с дистонической камптокормией составила 85,7%.

Таким образом, для пациентов с изолированной камптокормией как вариантом дистонического гиперкинеза было характерно позднее начало заболевания, преобладали формы с наклоном туловища в сторону и назад, а также комбинированные поздние расстройства. Боль в мышцах, вовлеченных в гиперкинез, была одним из симптомов заболевания и имела высокие значения по шкале ВАШ. Заболевание оказывало значительное влияние на функцию поддержания вертикальной позы при статической стабильности. К эффективным методикам лечения дистонической камптокормии относится введение БТА в область мышц, выпрямляющих позвоночник; при инъекциях в мышцы брюшного пресса необходим электромиографический контроль. При формах камптокормии с преимущественным вовлечением подвздошно-поясничных мышц, особенно в случае выраженного нарушения функции передвижения, предпочтительна имплантация электродов для глубокой стимуляции мозга, которая является на сегодняшний день наиболее эффективной технологией в лечении дистонической камптокормии.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2000; 8: 60–66.
2. Коваленко А.П. Использование ботулинотерапии для лечения камптокормии у пациентов с болезнью Паркинсона (клинический случай). В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Нац. конгресса. М.: Соверо пресс, 2014: 198–200.
3. Руководство пользователя «Программно-методическое обеспечение компьютерного стабилметрического комплекса StabMed 2.0». Таганрог: ЗАО «ОКБ РИТМ», 2004.
4. Albanese A., EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias J. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.
5. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863–873.
6. Azher S.N., Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. Neurology. 2005; 65: 355–359.
7. Bloch F., Houeto J.L., Tezenas du Montcel S. et al. Parkinson's disease with camptocormia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006; 77: 1223–1228.
8. Delcey V., Hachulla E., Michon-Pasturel U. et al. Camptocormia: a sign of axial myopathy. Report of 7 cases. Rev. Med. Interne. 2002; 23: 144–154.
9. Dressier D. Botulinum Toxin Therapy. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2000.
10. Fietzek U.M., Schroeteler F.E., Ceballos-Baumann A.O. Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. Mov. Disord. 2009; 24: 2027–2028.
11. Finsterer J., Strobl W. Presentation, Etiology, diagnosis, and management of camptocormia. Eur. Neurol. 2010; 64: 1–8.
12. Gómez-Puerta J.A., Peris P., Grau J.M. et al. Camptocormia as a clinical manifestation of mitochondrial myopathy. Clin. Rheumatol. 2007; 26: 1017–1019.
13. Grigoriu A.I., Dinomais M., Rémy-Néris O. et al. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: a systematic review. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2015; 96: 2067–2078.
14. Hachulla E. Dermatomyositis and polymyositis: clinical aspects and treatment. Ann. Med. Interne. 2001; 152: 455–464.
15. Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al. The GTP cyclohydrolase I gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. Arch. Neurol. 1998; 55: 789–792.
16. Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. Toxicol. 2009; 54: 614–623.
17. Karbowski K. The old and the new camptocormia. Spine. 1999; 24: 1494–1498.
18. Kim J.M., Song E.J., Seo J.S. et al. Polymyositis-like syndrome caused by hypothyroidism, presenting as camptocormia. Rheumatol. Int. 2009; 29: 339–342.
19. Kumar H., Jog M. Peripheral trauma induced dystonia or post-traumatic syndrome? Can. J. Neurol. Sci. 2011; 38: 22–29.
20. Lepoutre A.C., Devos D., Blanchard-Dauphin A. et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006; 77: 1229–1234.
21. Loseth S., Voermans N.C., Torbergesen T. et al. A novel late-onset axial myopathy associated with mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. J. Neurol. 2013; 260: 1504–1510.
22. Lyons M.K. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. Mayo Clin. Proc. 2011; 86: 662–672.
23. Ma H., McEvoy K.M., Milone M. Sporadic inclusion body myositis presenting with severe camptocormia. J. Clin. Neurosci. 2013; 20: 1628–1629.
24. Melamed E., Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. J. Neurol. 2006; 253: 14–16.
25. Mezaki T. Clinical characteristics and treatment of dystonia. Rinsho Shinkeigaku. 2011; 51: 465–470.
26. Ohana M., Durand M.C., Marty C. et al. Whole-body muscle MRI to detect myopathies in non-extrapyramidal bent spine syndrome. Skeletal. Radiol. 2014; 43: 1113–1122.
27. Reichel G., Kirchhöfer U., Stenner A. Camptocormia – segmental dystonia. Proposal of a new definition for an old disease. Nervenarzt. 2001; 72: 281–285.
28. Skidmore F., Anderson K., Fram D. et al. Psychogenic camptocormia. Mov Disord. 2007; 22: 1974–1975.
29. Srivanitchapoom P., Hallett M.J. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015; 87: 75–85.

Dystonic camptocormia: clinical presentation, diagnosis, and treatment results

S.A. Likhachev, T.N. Chernukha, G.V. Zabrodets, O.V. Gleb, V.V. Alekseevets, V.S. Terekhov

*Republican Scientific and Practical Center of Neurology
and Neurosurgery of the Ministry of Health of Belarus, Minsk, Belarus*

Keywords: *camptocormia, dystonia, treatment, botulinum toxin, transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation.*

This study was aimed at assessing clinical features of camptocormia as one of the symptoms of dystonia and evaluating the effectiveness of various treatments for this condition. The study involved 39 patients with dystonia and camptocormia symptoms. We analyzed the clinical features of dystonic camptocormia, evaluated the results of pharmacotherapy and botulinum therapy, as well as neuromodulation methods, namely transcranial

magnetic stimulation and deep brain stimulation. It was shown that phased and integrated approach is required to manage patients with camptocormia caused by dystonic hyperkinesia. Local injection of botulinum toxin and deep brain stimulation are the most effective treatments. More extensive use of low-frequency transcranial magnetic stimulation may be advisable for everyday practical use in patients with dystonic prostration.

Контактный адрес: Чернуха Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. неврологич. отд. №3 Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии. Беларусь, 220114 г. Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24; раб. тел. 8-10375172-267-40-43; e-mail: tatyana_ch@fromgu.com;

Лихачев С.А. – зав. неврол. отделом Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

Забродец Г.В. – вед. науч. сотр. неврол. отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

Глеб О.В. – врач-невролог консультативно-поликлинич. отд. Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

Алексеевец В.В. – врач-нейрохирург консультативно-поликлинического отд. Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии;

Терехов В.С. – вед. науч. сотр. нейрохирургич. отдела Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии.

Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе

М.В. Иванова, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Одним из ключевых событий в патогенезе рассеянного склероза (РС) является развитие иммунопатологических реакций в центральной нервной системе (ЦНС). Важную роль играют реакции гуморального иммунитета с образованием антител к компонентам миелиновой оболочки, однако не до конца ясными остаются мишени антител, их вклад в развитие патологического процесса и этапы заболевания, на которых они имеют наибольшее значение. В настоящей работе проведено изучение частоты выявления антител к гликолипидам миелина при РС и их взаимосвязи с клиническими особенностями болезни. Результаты исследования показали, что у пациентов с РС имеется тенденция к более частому выявлению антител к гликолипидам и антител к сульфатиду в сыворотке крови, особенно выраженная в группе пациентов с вторично-прогредиентным течением. У пациентов с вторично-прогредиентным РС значительно чаще выявлялись антитела к ганглиозиду GM1 по сравнению с пациентами с ремиттирующим течением и здоровыми добровольцами. Полученные результаты указывают на то, что антитела к липидам могут участвовать в развитии демиелинизирующего и нейродегенеративного процессов при РС и быть маркерами прогрессирования заболевания. Дальнейшее развитие представлений о механизмах развития гуморального ответа к липидам миелина при РС и идентификация наиболее значимых мишеней антител будет способствовать разработке новых подходов к прогнозированию течения заболевания и выявлению новых мишеней для иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, липиды миелина, гуморальный иммунитет, аутоантитела, демиелинизирующие заболевания ЦНС.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), для которого характерны процессы воспаления, демиелинизации, аксональной дегенерации и астроглиоза в головном и спинном мозге. Молекулярные механизмы воспаления и нейродегенерации, лежащие в основе РС, во многом не изучены, однако считается, что важное значение имеют иммунопатологические реакции с участием аутоантигенов.

Мишени антител, зарегистрированных в биологических жидкостях у пациентов с РС, до конца не известны. При электрофорезе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов определяются так называемые олигоклональные полосы, отражающие интенсивный интраклеточный синтез антител несколькими клонами В-лимфоцитов. Выявление интраклеточного синтеза иммуноглобулинов является характерным для РС маркером и встречается в 70–97% случаев [14]. Наличие олигоклональных полос свидетельствует в пользу наличия полиспецифического гуморального иммунного ответа у пациентов с РС. Следует отметить, что набор олигоклональных полос у разных пациентов отличается, в то же время у одного и того же больного он остается неизменным [21].

В течение многих лет ученые пытаются определить мишени антител, секретируемых при РС, и установить корреляции иммунопатологических изменений с особенностями заболевания. Долгое время основными кандидатами на роль мишеней были белки миелина, такие как основной белок миелина (ОБМ), миелин-олигодендроцитарный белок (МОГ), миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), протеолипидный белок (ПЛП). Рядом исследователей была показана связь заболевания с выявлением антител к различным инфекционным возбудителям, в первую очередь вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) [8]. Изучались также антитела к небелковым компонентам нервной ткани, таким как липиды и гликаны.

Антитела к различным липидам являются хорошо известными диагностическими и/или прогностическими маркерами таких форм патологии, как антифосфолипидный синдром [1], синдром Гийена–Барре [2] и др. При РС к настоящему времени наблюдается увеличение доли пациентов, у которых выявляются антитела к липидам в ЦСЖ [6] и сыворотке/плазме крови [13, 16]. Было показано, что выявление липид-специфичных олигоклональных IgM в ЦСЖ пациентов с РС связано с более тяжелым течением заболевания и более быстрым прогрессированием аксональной дегенерации [18]. В то же время конкретные мишени антител к липидам и взаимосвязь выявления определенных антител с клиническими особенностями заболевания требуют уточнения.

Целью нашей работы было проанализировать частоту выявления антител различных классов (IgM, IgG) к липидам в сыворотке крови и ЦСЖ у пациентов с РС, а также выявить взаимосвязь наличия антител с клиническими характеристиками заболевания.

Пациенты и методы

В исследование были включены 111 пациентов с РС, проходивших стационарное лечение в Научном центре неврологии, и 49 здоровых добровольцев. Диагноз РС был выставлен в соответствии с критериями МакДональда (2010). Возраст пациентов с РС составил 35 [27; 43] лет, в группе было 42 мужчины (37,8%) и 67 женщин (62,2%). Среди пациентов с РС были выделены 2 группы: пациенты с ремиттирующим РС (РРС, n=76) и вторично-прогредиентным РС (ВПРС, n=35). Возраст пациентов с РРС составил 30,5 [26; 38] лет, пациентов с ВПРС – 41 [36; 45] лет. Среди пациентов с РРС было 32 мужчины (42,1%) и 44 женщины (57,9%), среди пациентов с ВПРС – 10 мужчин (28,6%) и 25 женщин (71,4%). Группа здоровых статистически соответствовала по полу и возрасту общей группе пациентов с РС: возраст участников-добровольцев составил 34 [28; 46] года, в группе было 14 мужчин (28,6%) и 35 женщин (71,4%).

Критериями включения в группу пациентов с РС были: возраст от 18 до 60 лет, диагноз «достоверный РС» согласно критериям МакДональда (2010). Критерии исключения: наличие других неврологических, онкологических, аутоиммунных заболеваний, тяжелых соматических заболеваний, инфекционное заболевание в течение месяца до забора материала, беременность, прием препаратов для иммунотерапии в течение по крайней мере 6 мес до исследования. Из исследования исключались больные, у которых в течение года после забора материала выявлялись клинические или лабораторные признаки аутоиммунного, неврологического либо онкологического заболевания.

Пациентам проводились неврологический осмотр, сбор анамнеза, при необходимости — люмбальная пункция и МРТ головного и спинного мозга. Оценивались такие клинические характеристики, как наличие активности заболевания, частота обострений, число обострений, длительность заболевания, длительность первой ремиссии, выраженность неврологического дефицита по расширенной шкале инвалидности (EDSS) и выраженность дефицита по отдельным функциональным шкалам, симптоматика, с которой заболевание дебютировало, длительность заболевания до наступления прогрессивного течения и принимавшиеся ранее препараты (в группе ВПРС).

У всех пациентов и здоровых добровольцев производился забор крови из кубитальной вены. У 35 пациентов с РС дополнительно анализировалась ЦСЖ, полученная в рамках планового обследования. В сыворотке крови и ЦСЖ проводилось определение антител классов IgM и IgG к следующим липидам миелина: сульфатидам, GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b. Определение антител проводилось методом дот-блот с использованием коммерческой тест-системы для качественного определения антител к гликолипидам в сыворотке крови и ЦСЖ Anti-Ganglioside Dot (Generic Assays, Германия) [7]. В качестве антигенов в рамках данного исследования были выбраны гликолипиды: наличие в их структуре сложного, часто разветвленного, гидрофильного углеводного остатка может лежать в основе их антигенного потенциала, но при этом частота выявления антител к гликолипидам при РС остается неясной. Интерпретация результатов проводилась по наличию и степени выраженности изменения окраски тест-полоски в сравнении с положительным и отрицательным контролем (сыворотка крови с наличием антител к определенным липидам или отсутствием антител к липидам).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]), минимальных и максимальных значений (для клинических характеристик пациентов), абсолютных величин и долей от общего числа участников группы (для данных по наличию антител к липидам в биологических жидкостях участников исследования). Определение различий между группами по серопозитивности к тому или иному липиду проводилось с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Вычисление корреляций между серопозитивностью пациентов и количественными клиническими характеристиками проводилось с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты

У пациентов группы PPC частота обострений составляла от 0 до 3 в год (1 [0; 2]), число обострений — от 1 до 12 (2 [1,8; 3]), длительность первой ремиссии — от 1 до 240 мес (17,5 [5; 46]), длительность заболевания — от 0,5 до 414 мес (26 [5,8; 73,5]), балл по шкале EDSS — от 1,5 до 4,5 (2,3 [2; 3]). Шестьдесят один пациент был обследован в фазе обострения, 17 — в фазе ремиссии. У 16 пациентов заболевание дебютировало с ретроульбарного неврита, у 13 — с нарушения функции черепных нервов, у 11 — с пирамидных нарушений, у 10 — с мозжечковой атаксии, у 12 — с расстройств чувствительности, у 2 — с нарушения психических функций и у 12 больных отмечался полисимптомный дебют.

В группе ВПРС у 10 пациентов было течение без обострений, у 23 заболевание протекало с обострениями. Частота обострений в этой подгруппе составляла от 0 до 3 в год. Число обострений в группе ВПРС составило от 1 до 30 (6 [4,3; 15]), длительность первой ремиссии — от 1 до 130 мес (24 [12; 48]), длительность заболевания — от 27 до 400 мес (175,5 [99; 223,5]), длительность заболевания до наступления прогрессивного течения — от 19 до 372 мес (84 [61,5; 132]), балл по шкале EDSS — от 4,5 до 8,5 (6,5 [5,5; 7]), 16 пациентов были обследованы в фазе обострения. У 5 пациентов заболевание дебютировало с ретроульбарного неврита, у 3 — с нарушения функции черепных нервов, у 10 — с пирамидных нарушений, у 4 — с мозжечковой атаксии, у 6 — с расстройств чувствительности, у 2 — с нарушения психических функций, у 5 больных отмечался полисимптомный дебют.

При анализе сыворотки крови и ЦСЖ антитела к липидам были выявлены у 47/111 (42,3%) пациентов с РС, в т.ч. у 29/76 (38,1%) пациентов с PPC и у 18/35 (51,4%) пациентов с ВПРС, а также у 21/49 (42,8%) здоровых добровольцев. При этом антитела класса IgM были выявлены у 34/111 (30,6%) пациентов с РС (PPC — 21/76, 27,6% и ВПРС — 13/35, 37,1%) и у 15/49 (30,6%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG — у 29/111 (26,1%) пациентов с РС (PPC — 18/76, 23,7% и ВПРС — 11/35, 31,4%) и у 11/49 (22,4%) здоровых добровольцев. Статистически значимых различий между группами не выявлено. В ЦСЖ антитела к липидам были выявлены лишь в редких случаях (табл. 1). Зависимости между обнаружением антител к липидам в сыворотке и ЦСЖ выявлено не было.

Среди антител к липидам наиболее часто при ВПРС встречались антитела к сульфатидам и GM1, а при PPC — антитела к GM4. Нами была проанализирована связь выявляемых антител с наличием и формой заболевания, а также с клиническими и демографическими характеристиками.

Антитела к сульфатиду были выявлены в сыворотке у 37/111 (33,3%) пациентов с РС (PPC — 23/76, 30,3% и ВПРС — 14/35, 40%) и у 13/49 (26,5%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 25/111 (22,5%) пациентов с РС (PPC — 16/76, 21% и ВПРС — 9/35, 25,7%) и у 7/49 (14,3%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG — у 26/111 (23,4%) пациентов с РС (PPC — 16/76, 21% и ВПРС — 10/35, 28,6%) и у 9/49 (18,4%) здоровых добровольцев. Статистически значимых различий между частотой выявления антител к сульфатиду классов IgM, IgG и общей частотой выявления антител к сульфатиду выявлено не было.

таблица 1: Антитела к липидам в крови и ЦСЖ пациентов с РС и здоровых добровольцев (число случаев выявления).

Липид	Антитела в сыворотке						Антитела в ЦСЖ		
	Пациенты (n=111)			Здоровые добровольцы (n=49)			Пациенты (n=35)		
	IgM	IgG	Всего	IgM	IgG	Всего	IgM	IgG	Всего
GM1	8	5	11	2	0	2	0	0	0
GM2	6	1	7	4	0	4	0	0	0
GM3	3	2	5	1	0	1	1	0	1
GM4	6	1	7	1	1	2	0	0	0
GD1a	1	2	3	0	1	1	1	0	1
GD1b	1	2	3	1	0	1	0	0	0
GD2	1	2	3	1	0	1	0	0	0
GD3	0	0	0	2	0	2	1	2	3
GT1a	0	2	2	2	1	3	0	0	0
GT1b	0	1	1	2	0	2	0	0	0
GQ1b	1	1	2	2	0	2	0	0	0
Сульфатид	25	26	37	7	9	13	0	0	0

Антитела к GM1 нами выявлены у 7/35 (20%) пациентов с ВПРС, у 4/76 (5,3%) пациентов с РРС и 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 6/35 (17,1%) пациентов с ВПРС, у 2/76 (2,6%) пациентов с РРС и у 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG – у 3/35 (8,6%) пациентов с ВПРС, у 2/76 (2,6%) пациентов с РРС и ни у кого из здоровых добровольцев. Результаты определения антител к GM1 в сыворотке крови у пациентов с РС и здоровых добровольцев представлены на рис. 1. Различия между частотой серопозитивности по GM1 были статистически значимыми при сравнении групп ВПРС и РРС ($p=0,004$), ВПРС и здоровых добровольцев ($p=0,03$). Также значимое различие было отмечено при сравнении частоты серопозитивности по IgM к GM1 в группах ВПРС и РРС ($p=0,01$), ВПРС и здоровых добровольцев ($p=0,04$).

Антитела к GM4 были выявлены у 7/111 (6,3%) пациентов с РС (РРС – 6/76, 7,9% и ВПРС – 1/35, 2,8%) и у 2/49 (4,1%) здоровых добровольцев. Антитела класса IgM были выявлены у 5/76 (6,6%) пациентов с РРС, у 1/35 (2,8%) пациентов с ВПРС и 1/49 (2%) здоровых добровольцев, антитела класса IgG – у 1/76 (1,3%) пациентов с РРС, ни в одном

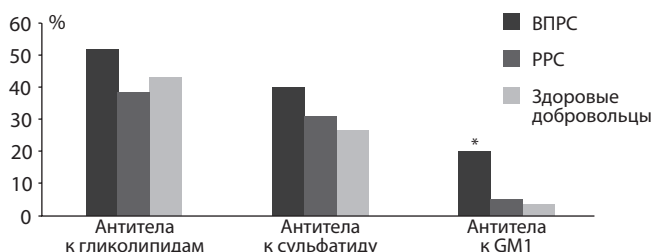


рис. 1: Частота выявления антител к гликолипидам в целом, сульфатиду и GM1 (IgM+IgG) у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых добровольцев: ВПРС – пациенты с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза; РРС – пациенты с ремиттирующим течением рассеянного склероза; ЗД – здоровые добровольцы; * $p<0,05$.

случаев ВПРС и у 1/49 (2%) здоровых добровольцев. Имелась тенденция к более высокой частоте выявления антител GM4 класса IgM у пациентов с РРС, однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

При анализе корреляций между наличием в сыворотке крови антител к гликолипидам в целом, сульфатиду и GM4, полом и возрастом, частотой и числом обострений, длительностью заболевания, длительностью первой ремиссии, симптоматикой в дебюте заболевания, фазой заболевания (обострение/ремиссия) взаимосвязей ни в одной из изученных групп выявлено не было. Была обнаружена корреляция наличия антител к GM1 с числом обострений в группе пациентов с ВПРС ($p=0,03$). Убедительных взаимосвязей этого показателя с другими клиническими характеристиками выявлено не было.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов с РС имеется тенденция к более частому выявлению антител к гликолипидам и сульфатиду в сыворотке крови, более выраженная в группе пациентов с ВПРС. Об увеличении частоты серопозитивности к гликолипидам (сульфатиды, ганглиозиды) известно при системных аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, криоглобулинемия. Антитела к сульфатидам чаще выявляются также у пациентов с сахарным диабетом I типа, антитела к ганглиозидам – при различных видах периферических нейропатий [5, 7]. Была отмечена небольшая связь выявления антител к гликолипидам с активностью заболевания в случае СКВ, а также наличием у пациента проявлений со стороны периферической нервной системы или изменений по данным электронейромиографии (ЭНМГ), тогда как связь с наличием проявлений со стороны ЦНС не оценивалась. Считается, что наличие антител к липидам миелина может быть обусловлено перекрестными реакциями с антигенными эпитопами бактерий, как при синдроме Гийена–Барре, или быть результатом поликлональной активации В-лимфоцитов, отмечающейся при аутоиммунных заболеваниях. В то же время авторы связывают наличие у пациентов неврологических проявлений с выявлением антител к гликолипидам [3].

Частота выявления антител к сульфатиду в сыворотке у пациентов с РС в нашем исследовании в целом хорошо соотносится с данными других исследователей (23–47%) [11–13], однако в некоторых работах описана несколько меньшая доля серопозитивных здоровых добровольцев. При использовании количественного метода оценки S. Nighighi и соавт. показали, что пациенты с РС имеют более высокие титры антител к сульфатиду; интересно отметить, что титры антител были также повышены у их братьев-сестер [12]. Частота выявления антител в сыворотке крови обычно выше, чем в ЦСЖ. В ряде исследований антитела к сульфатиду выявлялись в ЦСЖ чаще, чем у нас, что может быть связано с определенными методологическими различиями [6, 13]. Титры антител в сыворотке крови и ЦСЖ не коррелируют друг с другом [11]. Более частое выявление антител к сульфатиду в сыворотке крови может говорить о том, что первичная презентация этого антигена происходит в периферических лимфатических узлах. Значимых корреляций между выявлением антител к сульфатидам и выраженностью неврологической симптоматики, активностью заболевания и темпами его прогрессирования нами выявлено не было. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [6, 13].

При РРС нами отмечено некоторое увеличение доли пациентов, у которых выявляются антитела к ганглиозиду GM4, причем в большинстве случаев (5/6) это были антитела класса IgM. Интересно отметить, что у 3 из 6 этих пациентов в дебюте заболевания отмечались не совсем типичные симптомы, такие как судорожные припадки, эпизоды дезориентации, стойкий цефалгический синдром, в то время как в остальной группе они были отмечены лишь в 4 из 97 случаев. Данных о повышенной частоте выявления антител к GM4 при РС в литературе нет. В то же время известно, что содержание GM4 в миелиновой оболочке у пациентов с РС снижается [19], что говорит о возможном участии этого ганглиозида в развитии патологического процесса.

У пациентов с ВПРС значительно чаще, чем в других группах, выявлялись антитела к ганглиозиду GM1 — одному из наиболее широко представленных ганглиозидов в миелиновой оболочке. В другом исследовании было показано увеличение доли серопозитивных к GM1 участников среди пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, однако в этой работе был меньший размер исследуемой группы, не изучались отдельно пациенты с ВПРС и использовался другой метод детекции антител [22]. По данным еще одной работы, также включавшей небольшое число пациентов с РС (8 с РРС, 8 с ВПРС), антитела к GM1 и асиало-GM1 чаще встречались в ЦСЖ у пациентов с ВПРС, но при этом антитела в сыворотке крови не анализировались [16].

Доля серопозитивных пациентов оказалась также несколько выше среди пациентов с ВПРС при анализе антител к сульфатиду и гликолипидам, хотя этот результат не был статистически значимым. В работе L.M. Villar и соавт. было показано, что наличие в ЦСЖ олигоклональных полос, состоящих из реактивных к липидам IgM, коррелирует с более быстрым прогрессированием заболевания и более высокой скоростью увеличения объема очагов, гиперинтенсивных в T2, а также выраженностью атрофии головного мозга, по данным МРТ [4]. В работе В.Т. Sadatpour и соавт. при анализе ганглиозидов в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) было показано, что наличие антител к GM3 связано с прогрессирующим течением РС [20].

Список литературы

1. Калашикова Л.А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 1: 39–43.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и проностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2013; 1: 4–11.
3. Alpa M., Ferrero B., Cavallo R. et al. Anti-GM1 and anti-sulfatide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, mixed cryoglobulinemia and idiopathic systemic vasculitis. Clin. Experiment. Rheumatol. 2007; 25: 556–62.
4. Alvarez-Cermeño J.C., Muñoz-Negrete F.J., Costa-Frossard L. et al. Intrathecal lipid-specific oligoclonal IgM synthesis associates with retinal axonal loss in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 2016; 360: 41–44.
5. Andersson K., Buschard K., Fredman P. et al. Patients with insulin-dependent diabetes but not those with non-insulin-dependent diabetes have anti-sulfatide antibodies as determined with a new ELISA assay. Autoimmunity. 2002; 35: 463–468.

В то же время некоторым авторам не удалось подтвердить эти результаты [9]. В совокупности все эти данные указывают на то, что антитела к липидам могут участвовать в развитии демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса при РС, являясь маркерами прогрессирования заболевания или более неблагоприятного течения. Дальнейшего анализа требует роль комбинации антител к липидам.

Уточнение мишеней антител к липидам миелина при РС может стать основой для понимания механизмов их образования и их значения в развитии патологического процесса. Среди возможных механизмов образования антител при РС описаны молекулярная мимикрия, распространение эпитопов (образование антител к эндогенным эпитопам в результате высвобождения аутоантигенов в ходе воспалительного процесса), поддержание выживаемости аутореактивных клеток вирусами (например, ВЭБ) [15]. Не исключено, что антитела к липидам при РС являются сопутствующим явлением по отношению к демиелинизирующему и нейродегенеративному процессам и не оказывают самостоятельного патологического действия. Так, известно, что у здоровых людей могут встречаться аутоантитела, способствующие элиминации остатков разрушенных клеток и поддержанию гомеостаза [10]. С другой стороны, упомянутые антитела могут активно участвовать в иммунопатологических реакциях и вносить вклад в развитие демиелинизирующего и нейродегенеративного процесса. В пользу этого говорят исследования, проведенные на животных моделях РС: введение мышам с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (ЭАЭ) антител к сульфатиду и GM4 приводило к более тяжелому течению заболевания [16, 17].

Таким образом, развитие представлений о механизмах развития гуморального ответа к липидам миелина при РС и идентификация наиболее значимых мишеней антител будут способствовать разработке новых подходов к прогнозированию течения заболевания и выявлению новых мишеней для иммуномодулирующей терапии.

Благодарность: работа поддержана грантом РФФИ мол_а № 14-04-32025.

6. Brennan K.M., Galban-Horcajo F., Rinaldi S. et al. Lipid arrays identify myelin-derived lipids and lipid complexes as prominent targets for oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 2011; 238: 87–95.
7. Caudie C., Pinon A.Q., Bouhour F. et al. Comparison of commercial tests for detecting multiple anti-ganglioside autoantibodies in patients with well-characterized immune-mediated peripheral neuropathies. Clin. Labor. 2014; 59: 1277–1287.
8. Fernández-Menéndez S., Fernández-Morán M., Fernández-Vega I. et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. From evidence to therapeutic strategies. J. Neurol. Sci. 2016; 361: 213–219.
9. Giovannoni G., Morris P.R., Keir G. Circulating antiganglioside antibodies are not associated with the development of progressive disease or cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2000; 47: 684–685.
10. Gold M., Pul R., Bach J.P. et al. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. Immunol. Rev. 2012; 248: 68–86.

11. Haghghi S., Lekman A., Nilsson S. et al. Myelin glycosphingolipid immunoreactivity and CSF levels in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 125: 64–70.
12. Haghghi S., Lekman A., Nilsson S. et al. Increased CSF sulfatide levels and serum glycosphingolipid antibody levels in healthy siblings of multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2013; 326: 35–39.
13. Ilyas A.A., Chen Z.W., Cook S.D. Antibodies to sulfatide in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2003; 139: 76–80.
14. Joseph F.G., Hirst C.L., Pickersgill T.P. et al. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: A case control study of 100 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 292–296.
15. Kakalacheva K., Münz C., Lünemann J.D. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1812: 132–140.
16. Kanter J.L., Narayana S., Ho P.P. et al. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat. Med.* 2006; 12: 138–143.
17. Kusunoki S.R., Yu K., Kim J.H. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in guinea pigs using myelin basic protein and myelin glycolipids. *J. Neuroimmunol.* 1988; 18: 303–314.
18. Magraner M.J., Bosca I., Simó-Castelló M. et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology.* 2012; 54: 5–12.
19. Mullin B.R., Decandis F.X., Montanaro A.J., Reid J.D. Myelin basic protein interacts with the myelin-specific ganglioside GM4. *Brain Res.* 1981; 222: 218–221.
20. Sadatipour B.T., Greer J.M., Pender M.P. Increased circulating antiganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 980–983.
21. Walsh M.J., Tourtellotte W.W. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis. *J. Experiment. Med.* 1986; 163: 41–53.
22. Zaprianova E., Majtényi K., Deleva D. et al. Serum IgG and IgM Ganglioside GM1 antibodies in patients with multiple sclerosis. *Ideggyógyászati Szemle.* 2004; 57: 94–99.

Antibodies to myelin lipids in multiple sclerosis

M.V. Ivanova, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Multiple sclerosis, myelin lipids, humoral immunity, autoantibodies, demyelinating diseases of the CNS.

Development of immunopathological reactions in the central nervous system (CNS) is one of the key events in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Humoral immune responses with formation of antibodies to the components of the myelin sheath play an important role. However, the targets for antibodies, their contribution to the development of pathologic process, and stages of the disease, where they play the most important role, are still not quite clear. In this study, we investigated the frequency of detection of antibodies to myelin glycolipids in MS and their relationship with clinical features of the disease. The results of the study showed that patients with MS demonstrate a trend towards more frequent detection of antibodies to glycolipids and sulfatide in blood serum, which is especially pronounced in patients

with secondary progressive course. Antibodies to GM1 ganglioside were significantly more frequently detected in patients with secondary progressive MS as compared to patients with remitting course and healthy volunteers. These results are indicative of the fact that antibodies to lipids may participate in the development of demyelinating and neurodegenerative processes in MS and be the markers of disease progression. Further development of the concept of the mechanisms of humoral response to myelin lipids in MS and identification of the most significant antibody targets will facilitate the development of new approaches to prediction of disease course and discovery of new targets for immunomodulating therapy.

Контактный адрес: Иванова Мария Васильевна – асп. 6 неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. Тел: +7 (495) 490-24-13, e-mail: fspubl@gmail.com;

Захарова М.Н. – рук. 6-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

Эпидемиология болезни Гентингтона в Хабаровском крае

Т.Н. Проскокова, А.С. Скретнев

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Хабаровск)

Проведено первое популяционное исследование болезни Гентингтона (БГ) в Хабаровском крае (гг. Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре и 17 районов края). В совокупности выявлены 96 больных, в т.ч. 77 случаев были семейными (35 семей), 15 случаев – спорадические, 4 – с неизвестным анамнезом. Распространенность БГ в Хабаровском крае составила 7,1 : 100 000 населения. В статье представлены клинические случаи с редкими формами БГ, подтвержденные с помощью ДНК-диагностики – ювенильной формой Вестфала и первичной акинетико-ригидной формой взрослого возраста. Подчеркивается роль тщательно собранного семейного анамнеза и молекулярно-генетического тестирования в установлении корректного диагноза.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, распространенность, Хабаровский край, клинические фенотипы.

Блезнь Гентингтона (БГ) – аутомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие экспансии копий тандемно расположенных тринуклеотидных CAG-повторов в экзоне 1 гена *HTT* на хромосоме 4; данный ген кодирует белок гентингтин с неустановленной до конца функцией [3, 20]. CAG-экспансия транслируется в полиглутаминовую цепь в составе мутантного белка. Аналогичный механизм мутации характерен для ряда доминантных атаксий и некоторых других наследственных форм нейродегенеративной патологии – их принято относить к классу полиглутаминовых заболеваний [1, 13].

Заболевание описано в 1872 г. американцем Джорджем Гентингтоном, который указал на его важные клинические особенности: доминантное наследование, начало во взрослом возрасте, связь хореи с деменцией, поведенческие расстройства, частые суицидальные действия, постепенное прогрессирование, развитие истощения, отсутствие ответа на лечение, ранняя смерть [7]. Патологический ген имеет полную пенетрантность, мутации *de novo* возникают не более чем в 1% случаев [11].

Распространенность БГ в Европе составляет 30–100 : 1 000 000 населения; в некоторых этнических группах (Япония, Китай, Финляндия, чернокожие) распространенность значительно ниже; имеются местности с высокой распространенностью БГ – северная Швеция, Шотландия, Тасмания, Венесуэла. В Венесуэле самая высокая распространенность – 7 000 : 1 000 000 населения, что связано с инбридингом в небольших сообществах с мутантным геном [3, 11]. Если учитывать пресимптомных носителей мутантного гена, распространенность увеличивается до 100–200 : 1 000 000 населения [7]. Таким образом, неравномерность показателей распространенности БГ сходна с ситуацией и при некоторых других полиглутаминовых заболеваниях – например, при спиноцереbellарной атаксии 1-го типа [4].

При генетическом анализе выявлены два значимых гаплотипа при БГ, основанных на двух маркерах, тесно сцепленных с геном заболевания: 1) CCG-повтор, лежащий вблизи основного мутирующего (CAG)_n-трека; 2) глутаминовый полиморфизм GAG, находящийся на расстоянии 150 kb от гена *HTT*. Оба маркера независимо влияют на экспансию

CAG-повтора [5, 18, 19]. Низкая частота БГ в Японии, Китае и среди чернокожего населения связана с изменением частоты носительства этих гаплотипов и более короткими CAG-участками на нормальных хромосомах в сравнении с лицами из Западной Европы [18, 19]. Число копий тандемных CAG-повторов может снижаться или увеличиваться, чаще с тенденцией к возрастанию, особенно при передаче мутантного гена от отца [10]. CAG-повторы в количестве 27–35 не связаны с проявлением болезни, но нестабильны в мейозе при отцовской передаче [15]. Случаи ювенильного начала БГ (до 20 лет) с большей вероятностью наследуются от отца, чем от матери; эта тенденция более значима при дебюте заболевания до 10 лет [9]. Случаи БГ с поздним началом (позже 50 лет) с большей вероятностью наследуются от матери [16]. При передаче мутации от матери длина экспандированного CAG-участка увеличивается или уменьшается обычно не более чем на 4 повтора; при отцовской передаче экспансия повторов происходит гораздо чаще и массивнее – вплоть до удвоения и даже утроения числа копий мутантных повторов [10]. При нарастании числа копий повторов >50 имеется тенденция к дебюту БГ до 30 лет [8]. Длина мутантного экспандированного повтора на 50–60% определяет возраст манифестации симптоматики БГ [8, 12]; другие факторы также могут влиять на фенотип заболевания (модифицирующие гены, факторы внешней среды) [15]. Не выявлено зависимости между числом копий тандемных CAG-повторов и дебютом БГ с психических симптомов, деменции, хореи либо других моторных нарушений; также нет корреляции со степенью атрофии хвостатого ядра [14].

Клиника БГ характеризуется двигательными расстройствами (хорея, дистония, миоклонии, мышечная ригидность, дизартрия и др.), психическими нарушениями (депрессия, нарушения сна, маниакально-депрессивные расстройства, шизофреноподобные психозы, дисфория, апатия, тревога, раздражительность, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства, антисоциальное поведение, суицидальные действия), а также когнитивным снижением. Когнитивные расстройства появляются в самой ранней стадии нейродегенеративного процесса, еще до нарушений моторики [2]. Они представлены снижением памяти и симптомами лобной дисфункции – нарушением исполнительных функций (планирование, переключение внимания), нарушением способности воспринимать

и удерживать новую информацию. По мере прогрессирования болезни развивается деменция. Для поздней стадии характерны значительная потеря веса, признаки преждевременного старения.

В случае выявления заболевания у нескольких членов родословной диагноз БГ обычно не вызывает сомнений. При отсутствии положительного семейного анамнеза ситуация осложняется: в случаях типичной клинической картины, соответствующей фенотипу гиперкинетической формы БГ, мутация в гене *HTT* выявляется у 89 % больных, в клинически сомнительных случаях – только у 31% [6].

Клиническими вариантами БГ являются:

- ювенильная форма (вариант Вестфала, нередко протекающий в виде паркинсоноподобного фенотипа);
- акинетико-ригидная форма более позднего возраста, которая обычно представляет собой исход классической гиперкинетической формы болезни, но в редких случаях может развиваться как первичный фенотип БГ [7].

Ювенильная БГ характеризуется дебютом болезни до 20 лет, преобладает повышение пластического мышечного тонуса (61%), хорея встречается в 24% случаев, выражена слабо и быстро сменяется ригидностью. Комбинация ригидности и хореи наблюдается в 14% случаев [7, 11]. Характерны быстро прогрессирующая деменция (86%), эпилептические припадки (50%), часто развиваются шизофреноподобные психозы [11]. Распространенность данной формы БГ составляет 0,5–1 на 100 000 населения [17]. Акинетико-ригидная форма характеризуется выраженной ригидностью мышц туловища и конечностей при отсутствии или слабой выраженности хореических гиперкинезов. Могут формироваться согбенная поза, брадикинезия, напоминающие болезнь Паркинсона. Развивается ранняя деменция, нередко наблюдаются дистонические позы, дизартрия, дисфагия. Клинический фенотип формы Вестфала и акинетико-ригидной формы взрослого возраста обусловлен распространенным нейродегенеративным процессом, выходящим за рамки стриатума и включающим тяжелое повреждение бледного шара, перивентрикулярных и других отделов больших полушарий, мозжечка [7].

Пациенты и методы

Настоящее популяционное исследование в Хабаровском крае проводилось на протяжении 2005–2014 гг.

Информация о больных получена из архивов больниц г. Хабаровска и Комсомольска-на-Амуре, а также бюро медико-социальной экспертизы. Осуществлены посещения домов-интернатов для пациентов с психическими заболеваниями, а также поквартирные обходы больных в названных городах, а также в 17 районах Хабаровского края (Амурском, Аяно-Майском, Бикинском, Ванинском, Верхне-Буреинском, Вяземском, Комсомольском, им. Лазо, Нанайском, Николаевском, Охотском, им. Полины Осипенко, Советско-Гаванском, Солнечном, Тугуро-Чумиканском, Ульском, Хабаровском).

ДНК-диагностика с целью подтверждения диагноза БГ проводилась в молекулярно-генетической лаборатории Медико-генетического научного центра (заведующий – проф. А.В. Поляков).

Результаты

Суммарно на территории Хабаровского края нами были выявлены 96 больных БГ, из них женщин – 54, мужчин – 42. Средний возраст пациентов составил $48,15 \pm 10,05$ лет (размах 14–72 года), по национальности среди них были 2 немцев, остальные – русские. Семейные случаи оказались представлены 77 больными (35 семей), спорадические – 15, с неизвестным семейным анамнезом – 4 больными. Средний возраст начала заболевания – $41,11 \pm 10,15$ лет (12–70 лет), средняя длительность заболевания – $10,90 \pm 4,21$ лет, средний возраст смерти – $51,45 \pm 8,45$ лет.

Терминальная стадия заболевания была зарегистрирована у 10 чел. За период наблюдения умерли 36 пациентов с БГ. В наблюдавшихся семьях выявлен феномен антиципации (снижение возраста начала заболевания и возраста смерти при отцовской передаче мутантного гена *HTT*): возраст начала заболевания у отцов составил $45,26 \pm 9,15$ лет, у потомства – $32,41 \pm 7,48$ лет (14–52 года), разница $12,85 \pm 1,67$ лет, $p < 0,001$; возраст смерти отцов составил $56,21 \pm 10,32$ лет (40–80 лет), у потомства – $40,27 \pm 6,21$ лет (26–50 лет), разница $15,94 \pm 4,11$ лет, $p < 0,001$.

Распространенность БГ в Хабаровском крае составила 7,1 : 100 000 населения. Наиболее высокая распространенность БГ отмечается в Индустриальном районе Хабаровска (17,5 : 100 000 населения), а также в Бикинском (24,7 : 100 000), Ульском (21,5 : 100 000), Охотском (12,4 : 100 000), Хабаровском (10,5 : 100 000) районах.

На практике диагноз БГ может вызывать определенные затруднения. Представляем два клинических наблюдения, иллюстрирующих такие диагностически сложные ситуации.

1. **Больная М.**, 14 лет (1992 г. рождения), проживает в одном из поселков Хабаровского края. Поступила в неврологическое отделение Перинатального центра в апреле 2007 г. с жалобами на снижение успеваемости, отказ от посещения школы, периоды «застывания» – сидит неподвижно, не отвечает на вопросы, спустя некоторое время в пределах часа состояние нормализуется.

Анамнез заболевания. Со слов матери, больна в течение двух лет (с 2005 г.): стала плохо учиться, появились заторможенность, апатия, указанные изменения поведения связывали со стрессовой ситуацией (лучшая подруга уехала из поселка). Постепенно больная перестала выходить на улицу, посещать школу, выполнять работу по дому. Стали появляться «ступорозные» состояния, когда в течение 1–2 ч больная неподвижно сидит или лежит в постели, не отвечает на вопросы, ее невозможно расшевелить. С 2006 г. переведена на домашнее обучение. Наследственность отягощена: отец и родной дед по линии отца страдают БГ. Дед умер в 52 года. Отец заболел в возрасте 46 лет, при осмотре в 2006 г. отмечены генерализованные хореические гиперкинезы, когнитивное снижение.

При осмотре – выявляется гипергидроз ладоней и стоп.

Неврологический статус. Со стороны черепных нервов – без патологии. Парезов нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в конечностях и аксиальной мускулатуре. Гипомимия, брадикинезия, согбенная поза. Речь тихая. Сухожильные рефлексы оживлены, равномерные, патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга устойчи-

ва, координаторные пробы выполняет правильно, в замедленном темпе. Дистоническая установка пальцев правой руки, редко возникают едва заметные хореоформные подергивания в пальцах правой кисти. Сидит в постели, уставившись в одну точку. Держится замкнуто, в контакт вступает с трудом, на вопросы отвечает односложно. Избегает прямого взгляда. Из палаты не выходит, только по просьбе медперсонала идет в столовую и на обследования с сопровождением. Иногда рассматривает журналы с картинками. Не интересуется окружающим, не контактирует с другими пациентами. При попытке отвести ее в игровую комнату к детям соглашается, но через несколько минут возвращается в палату. Память снижена, с программой средней школы не справляется. Со слов матери, дома иногда читает книги, смотрит телевизор.

Данные обследования. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ультразвуковое исследование внутренних органов – без существенных патологических изменений.

ЭЭГ – снижена амплитуда α -активности, единичные комплексы острая-медленная волна в височно-затылочной области слева, в височном отделе справа.

МРТ головного мозга – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга.

Осмотр психиатра: реакция на осмотр нейтральная, в контакт вступает медленно; безынициативна, заторможена; речь замедленная, состоит из простых фраз. Уровень осведомленности, понятийности снижен. Школьные навыки сформированы частично. Логическое и пространственное мышление отстают от возрастной нормы. Внимание рассеяно, память и интеллект снижены. Заключение: деменция на фоне органического поражения нервной системы.

Когнитивные вызванные потенциалы: увеличение латентности P300, амплитуда пика P300 не выражена, низкое количество верных ответов. Признаки снижения оперативной памяти, направленного внимания.

Учитывая положительный семейный анамнез по БГ, развитие акинетико-ригидного синдрома, психических и когнитивных расстройств с 12 лет, а также наследование заболевания по линии отца, поставлен **диагноз**: ювенильная форма БГ. При проведении ДНК-диагностики у пациентки и у ее отца выявлена экспансия CAG-повторов в гене HTT: у отца число копий tandemных повторов составляет 47, у дочери – 62.

При последующих госпитализациях в Перинатальный центр (до 2009 г.) выявлялось нарастание акинетико-ригидного синдрома, апатии, заторможенности, негативизма; приходилось часами уговаривать большую поехать в больницу. Эффекта от приема леводопы, мексантина не было. Дальнейшая информация получена от матери больной по телефону в 2016 г.: отец пациентки умер в 2012 г. в возрасте 55 лет от асфиксии (аспирация). Сама пациентка за истекшие 6 лет дважды проходила лечение в психиатрической больнице из-за агрессивного поведения. В связи с грубым акинетико-ригидным синдромом самостоятельно не передвигается, нуждается в постороннем уходе (наняли сиделку). Грубая дизартрия, дисфагия, дисфония. Принимает хлорпрофенксен, диазепам, тригексифенидил.

2. **Больная Т.**, 43 лет (1967 г. рождения), военнослужащая, проживает в Хабаровске. Осмотрена в апреле 2010 г. **Жалобы** на общую слабость, пошатывание, нарушение сна, снижение памяти.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение года. Связывает ухудшение состояния с семейными проблемами, собирается разводиться. Работала операционной сестрой в госпитале, перестала справляться со своими обязанностями: появилась заторможенность, могла неправильно подать инструмент, нарушала правила асептики. Переведена на работу в перевязочную, затем – в автоклавную. На фоне снижения аппетита масса тела снизилась на 20 кг за последний год. Отец, участник ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, умер в 1996 г. в возрасте 56 лет от «неустановленного заболевания» (имелись нарушения походки и произвольные движения в руках). Мать пациентки, родная сестра здоровы; детей нет.

При осмотре: в сознании, снижена ориентировка во времени (не может назвать дату), не способна вспомнить дни рождения и имена родственников. Со стороны черепных нервов – без патологии. Парезов нет. Диффузное повышение мышечного тонуса по пластическому типу. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные. Патологических рефлексов нет. Неустойчива в усложненной пробе Ромберга, координаторные пробы выполняет с промахиванием. Брадикинезия, легкая дизартрия. Гиперкинезов нет. Эмоционально лабильна, память снижена, пользуется постоянно записной книжкой; благодушна, снижена критика к своему состоянию. Акалькулия. Чтение, письмо сохранены. Семантическая афазия. Тазовые функции контролирует.

На *МРТ головного мозга* – умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга.

Учитывая прогрессирующее снижение памяти и другие когнитивные нарушения, а также ассоциированные неврологические симптомы, первоначально был предположен диагноз болезни Альцгеймера с ранним началом. При дальнейшем обследовании и проведении ДНК-диагностики была выявлена мутация в гене *HTT*: число копий tandemных CAG-повторов – 42. **Диагноз**: акинетико-ригидная форма БГ.

При наблюдении в течение двух лет: выросла деменция, больная получила инвалидность, из дома выходит только с сопровождением (после того как однажды вследствие дезориентировки потерялась в городе). В 2012 г. переехала к сестре в западный регион страны.

Обсуждение

Популяционные исследования БГ приобретают в последнее время особую актуальность в связи с перспективами разработки патогенетического и нейропротективного лечения данного тяжелого заболевания [8]. Опираясь на наш опыт, полученный в экспедициях по Хабаровскому краю, можно предположить, что истинный показатель распространенности БГ превышает заявленный (7,1 : 100 000 населения) в связи с тем, что определенное число симптомных случаев БГ остаются недиагностированными. Нередко приходилось сталкиваться с ситуацией, когда пациенты с БГ считали себя здоровыми и не обращались к врачу, а некоторые даже продолжали работать, обычно в сфере низко-

квалифицированного труда; в ряде случаев администрация отстраняла их от работы и обязывала пройти медицинское обследование. Определенную пропорцию нераспознанных случаев БГ составляют пожилые одинокие люди, лица из асоциальных семей, а также пациенты, проживающие в отдаленных поселках края. Так, например, одна из пациенток с БГ была нами случайно встречена в коридоре участковой больницы, где она проживает на «социальной» койке. Таким образом, в целом общая распространенность БГ в крае сопоставима с данными по большинству изученных популяций мира [3, 11].

При сборе наследственного анамнеза часто приходится слышать следующую типовую фразу: «Об отце ничего неизвестно, родители давно развелись, когда я был/была маленьким». Весьма вероятно, что в определенной части по-

добных случаев отец мог являться носителем мутантного гена, и ранний развод был обусловлен расстройствами его поведения, ранним алкоголизмом и т.п. Данный факт необходимо учитывать в диагностически сложных ситуациях, в частности, при выявлении редких форм БГ — ювенильной и акинетико-ригидной, когда именно наличие наследственной отягощенности играет ключевую роль в постановке правильного диагноза.

Как показывают представленные клинические примеры, при обследовании больных с мышечной ригидностью в дифференциально-диагностический спектр обязательно следует включать атипичные клинические фенотипы болезни Гентингтона с проведением целенаправленного ДНК-тестирования.

Список литературы

1. *Иллариошкин С.Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2004.
2. *Иллариошкин С.Н.* Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. *Consilium Medicum.* 2007; 2: 107–111.
3. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.* Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов. *Генетика.* 1995; 11: 1478–1489.
4. *Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др.* Спиноцереbellарная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления. *Мед. генетика.* 2004; 5: 242–248.
5. *Almqvist E., Spence N., Nichol K. et al.* Ancestral differences in the distribution of the 2642 glutamic acid polymorphism is associated with varying CAG repeat lengths on normal chromosomes: insights into the genetic evolution of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 4: 207–214.
6. *Davis M.B., Bateman D., Quinn N.P. et al.* Mutation analysis in patients with possible but apparently sporadic Huntington's disease. *Lancet.* 1994; 344: 714–717.
7. *Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P.* Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 729–816.
8. *Duyao M., Ambrose C., Myers R.* Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4: 387–392.
9. *Farrer L.A., Connealy M.* Predictability of phenotype in Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 109–113.
10. *Gusella J.F., Macdonald M.E., Ambrose C.M. et al.* Molecular genetics of Huntington's disease. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 1157–1163.
11. *Hayden M.R.* Huntington's chorea. Berlin: Springer, 1981.
12. *Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O. et al.* Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 630–635.
13. *Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al.* Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. *J. Neurol.* 1996; 243: 506–510.
14. *MacMillan J.C., Snell R.G., Tyler A. et al.* Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet.* 1993; 342: 954–958.
15. *Myers R.H.* Huntington's disease genetics. *NeuroRx.* 2004; 1: 255–262.
16. *Myers R.H., Goldman D., Bird E.D. et al.* Maternal transmission in Huntington's disease. *Lancet.* 1983; 1: 208–210.
17. *Nance M.A., Myers R.H.* Juvenile onset Huntington's disease — clinical and research perspectives. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2001; 7: 153–157.
18. *Rubinsztein D.C., Amos W., Leggo J. et al.* Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's prevalence. *Nat. Genet.* 1994; 4: 525–530.
19. *Squitieri F., Andrew S.E., Goldberg Y.P. et al.* DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origin and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3: 2103–2114.
20. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72: 971–983.

Epidemiology of Huntington's disease in the Khabarovsk Territory

T.N. Proskokova, A.S. Skretnev

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk

Keywords: Huntington's disease, prevalence, Khabarovsk Territory, clinical phenotypes.

We conducted the first population-based study of Huntington's disease (HD) in the Khabarovsk Territory (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, and 17 districts of the region). A total of 96 patients were identified, including 77 cases of familial disease (35 families), 15 cases – sporadic, and 4 – with unknown history. HD prevalence in the Khabarovsk Territory was 7.1:100 000

population. The article presents the clinical cases with rare forms of HD, confirmed by DNA diagnosis, namely Westphal juvenile form and primary akinetic-rigid adult-onset form. The role of thorough collection of family history and molecular genetic testing to establish the correct diagnosis was emphasized.

Контактный адрес: Проскокова Татьяна Николаевна – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии ДВГМУ. 680000, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; e-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Скретнев А.С. – зав. неврол. отд. Перинатального центра г. Хабаровска, асс. каф. неврологии и нейрохирургии ДВГМУ.

Оценка эффектов новых пептидных соединений у экспериментальных животных с токсическими моделями болезни Альцгеймера

А.В. Ставровская, Н.Г. Ямщикова, А.С. Ольшанский, Г.А. Бабкин, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва); ООО «Лактокор» (Москва)

Разработка новых подходов к лечению болезни Альцгеймера (БА) остается актуальной проблемой современной неврологии в связи с ее высокой распространенностью в популяции и тяжелой необратимой инвалидизацией, которой она сопровождается. Нами на двух взаимодополняющих моделях БА у крыс (с введением β -амилоида в ядра Мейнерта и с введением стрептозоцина в желудочки мозга) исследованы эффекты новых пептидных соединений – β -казоморфина-7 и колострина. Введение пептидов осуществляли интраназально в течение 10 дней после развития симптомов БА, индуцированного нейротоксинами. Введение β -казоморфина-7 и колострина оказало сходное действие на поведение и когнитивные функции крыс как с β -амилоидной, так и со стрептозоциновой моделью БА: наблюдалось статистически значимое усиление двигательной активности и ориентировочных реакций, а также улучшение когнитивных функций животных. Колострин оказывал более выраженный положительный эффект на поведение крыс с индуцированной БА, тогда как β -казоморфин-7 действовал и на ложнопериоперированных и на модельных животных, что свидетельствует об общем нейротропном потенциале данного пептида. Предложенные экспериментальные подходы расширяют возможности изучения новых биологически активных веществ, направленных на профилактику и лечение нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоид, стрептозоцин, нейропротекция, пептиды, β -казоморфин-7, колостринин.

Нейродегенеративные заболевания – стратегическая проблема современной неврологии, находящая в центре внимания исследователей всего мира [8]. К нейродегенеративным заболеваниям, имеющим большую социальную значимость в силу своего широкого распространения и тяжести течения, относится болезнь Альцгеймера (БА). Она развивается преимущественно в пожилом возрасте, приводит к прогрессирующему когнитивному снижению и изменениям личности и является ведущей причиной деменции в современном обществе [2, 3, 9]. Гистологически БА характеризуется распространенными изменениями головного мозга, первоначально появляющимися в гиппокампе, базальном ядре Мейнерта и связанных с ними отделах ЦНС, при этом наиболее характерными маркерами заболевания являются многочисленные бляшки в паренхиме мозга, содержащие патологический белок β -амилоид ($A\beta$), и тау-позитивные нейрофибриллярные клубки в дегенерирующих нейронах [12, 32]. Факторами развивающегося при БА «амилоидного каскада» являются микроглиальные воспалительные реакции, активация перекисного липида, дезинтеграция микротрубочек и всей транспортной системы нейрона [2]. Начиная с самой ранней «преддементной» стадии БА, в мозге развивается корковый холинергический дефицит, связанный с ранним вовлечением холинергических проекций из ядра Мейнерта, а также наблюдается ряд других нейротрансмиттерных нарушений, затрагивающих глутаматергическую, норадренергическую и иные системы [4, 9, 17]. Гипотеза о роли $A\beta$ и тау-белка в возникновении и развитии БА получила развитие в многочисленных экспериментальных исследованиях [14, 18, 24, 30, 31].

Моделирование БА осуществляется чаще всего путем введения $A\beta$ в ядра Мейнерта или в желудочки мозга. Многие исследования показали, что различные фрагменты $A\beta$, такие как $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{42}$ и $A\beta_{25-35}$, вызывают ухудшение обучения и памяти у мышей и крыс [11, 22, 23, 26]. Так, введение $A\beta_{25-35}$ в базальные ядра Мейнерта вызывает дегенеративные изменения нейронов во фронтальной коре и гиппокампе, которые начинают появляться через 1 нед, развиваются на протяжении 4 нед и проявляются различными формами когнитивного дефицита [16].

Интересная модель БА основана на внутрижелудочковом введении стрептозоцина – токсина, избирательно повреждающего β -клетки поджелудочной железы [27]. Стрептозоцин – вещество токсичное для бета-клеток поджелудочной железы. Использование этого вещества основывается на том, что в постмортальных образцах мозга при БА было выявлено снижение экспрессии генов инсулина и инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor, IGF), а также их рецепторов [7]. Показано, что введение стрептозоцина в мозг, приводящее к подавлению инсулиновых и IGF-сигнальных механизмов и окислительному стрессу, достаточно для инициации нейродегенерации альцгеймеровского типа, включая гибель нейронов, глиоз, повышенную иммунореактивность по фосфорилированному тау-белку, $A\beta$, p53, убиквитину [21]. Такое воздействие приводило к изменению экспрессии в мозге большого числа нейрональных и глиальных генов, сходному с изменениями при БА, а также к локальной разбалансировке системы инсулин/IGF/инсулиновые рецепторы, что позволило

сформулировать понятие о спорадической БА как о «диабете 3-го (мозгового) типа» [15, 21]. Стрептозоцин при внутрибрюшинном введении не проникает через гемато-энцефалический барьер, поэтому для моделирования БА осуществляют его внутрижелудочковое введение, которое позволяет воспроизводить большой комплекс биохимических изменений, наблюдаемых на разных стадиях нейродегенеративного процесса в веществе мозга при БА [12, 28]. Это сопровождается у крыс развитием выраженного амнестического эффекта [6].

Указанные модели БА активно используются для тестирования эффектов новых нейропротекторных соединений – потенциальных лекарственных препаратов [19, 20]. К числу таких соединений относятся *казоморфины*.

Казоморфины – короткоцепочечные пептиды, которые образуются в процессе пищеварения из белка, содержащегося в молоке – казеина. Характерным признаком казоморфинов является их опиоидный эффект [29]. Наиболее значимые с биологической точки зрения казоморфины являются продуктом переваривания β -казеина, при этом образуются β -казоморфины с различным количеством аминокислот. Так, β -казоморфин-7 – экзогенный опиоидный гептапептид Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile – проявляет в эксперименте адаптогенную и анксиолитическую активность [1]. Ежедневные однократные инъекции данного пептида белым крысам (на 21–34-й дни после рождения) приводили к достоверному уменьшению тревожности и улучшению исследовательской активности экспериментальных животных, причем эти изменения сохранялись до возраста 56 дней [5]. Таким образом, для системного вводимого β -казоморфина-7 доказана принципиальная возможность продолжительного влияния на поведение детенышей млекопитающих и, соответственно, на процессы созревания мозга в раннем постнатальном периоде.

Еще одним перспективным при нейродегенеративных заболеваниях препаратом, уже доказавшим свое благоприятное действие на примере БА, является колостринин – пептидный комплекс, получаемый при фильтрации молозива [10]. В экспериментальных исследованиях он может рассматриваться как удачный препарат сравнения по отношению к новым соединениям.

В настоящей работе на экспериментальных моделях БА у крыс исследовались эффекты пептидных препаратов β -казоморфина-7 и одного из компонентов колостринина – нанопептида Val-Glu-Ser-Tyr-Val-Pro-Leu-Phe-Pro (далее по тексту для упрощения он обозначается общим названием исходного пептидного комплекса – колостринин).

Материалы и методы

Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 мес ($n=120$). Животные содержались в виварии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

В работе были использованы две экспериментальные модели БА – β -амилоидная и стрептозоциновая.

Для создания первой модели животным вводили 2 мкг $A\beta_{25-35}$ в 5 мкл бидистиллированной воды билатерально в ядра Мейнерта ($n=60$). Предварительно раствор $A\beta_{25-35}$ (Sigma, США) выдерживали в течение четырех дней при температуре 37°C для агрегации пептида. Для проведения хирургической операции крысы были анестезированы внутрибрюшинным введением нембутала 30 мг/кг и бензодиазепина 5 мг/кг и помещены на раму двойного лабораторного стереотаксического манипулятора фирмы Stoelting Co. (США). Для стереотаксического введения $A\beta_{25-35}$ были использованы следующие координаты [25]: AP=-1,4; V=7,4; L=2,7. Ложнооперированным крысам вводили растворитель в том же объеме.

Для получения у крыс стрептозоцин-индуцированной экспериментальной деменции альцгеймеровского типа животным билатерально вводили стрептозоцин в дозе 3 мг/кг массы тела в 5 мкл физиологического раствора в боковые желудочки мозга ($n=60$). Для стереотаксического введения были использованы следующие координаты [25]: AP=-0,6; V=1,5; L=4,0. Инъекции стрептозоцина осуществляли вручную с помощью микрошприца Hamilton со скоростью 1 мкл/мин. Ложнооперированным крысам вводили растворитель в том же объеме.

Через 2 нед после введения $A\beta_{25-35}$ либо стрептозоцина животным осуществляли интраназальное введение β -казоморфина-7 и колостринина в дозе 0,1 мг/кг ежедневно на протяжении 10 дней. Пептидные препараты были получены и предоставлены для исследования сотрудниками ООО «Лактокор». Для оценки эффекта пептидных препаратов животные были разделены на 5 групп по 12 особей в каждой группе: 1) ложнооперированные крысы, которым интраназально вводили β -казоморфин-7; 2) ложнооперированные крысы, которым интраназально вводили колостринин; 3) крысы с введением моделирующего агента ($A\beta_{25-35}$ либо стрептозоцин) и интраназальным введением дистиллированной воды; 4) крысы с введением моделирующего агента и интраназальным введением β -казоморфина-7; 5) крысы с введением моделирующего агента и интраназальным введением колостринина.

С целью изучения изменения двигательной активности, памяти и эмоционального состояния животных на фоне введения препаратов проводили тестирование их поведения в «открытом поле» (ОП) и приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), а также изучали изменения воспроизведения условных реакций пассивного избегания (УРПИ) и последствия болевой стимуляции на двигательную активность крыс. Кроме этого, в начале (началом эксперимента считали первый день интраназального введения препаратов) и в конце эксперимента (после последнего помещения в ПКЛ) у животных определяли вес с целью выявления эффекта терапии на метаболизм животных. При проведении теста в ОП в течение 3 мин определяли горизонтальную и вертикальную двигательную активность; при этом учитывали общее количество пересеченных квадратов, а также протяженность пройденной дистанции и число стоек. Воспроизведение пассивных оборонительных реакций оценивали по величине латентного периода перехода крыс из ярко освещенного отсека камеры в темный отсек, в котором животные получали электрическое раздражение. Тестирование таких реакций проводили через 1, 3, 7 и 14 сут после предъявления электрического раздражения. Для оценки пространственной памяти крыс использовался крестообразный лабиринт. Время, затраченное животным, для перехода с конца открытого ру-

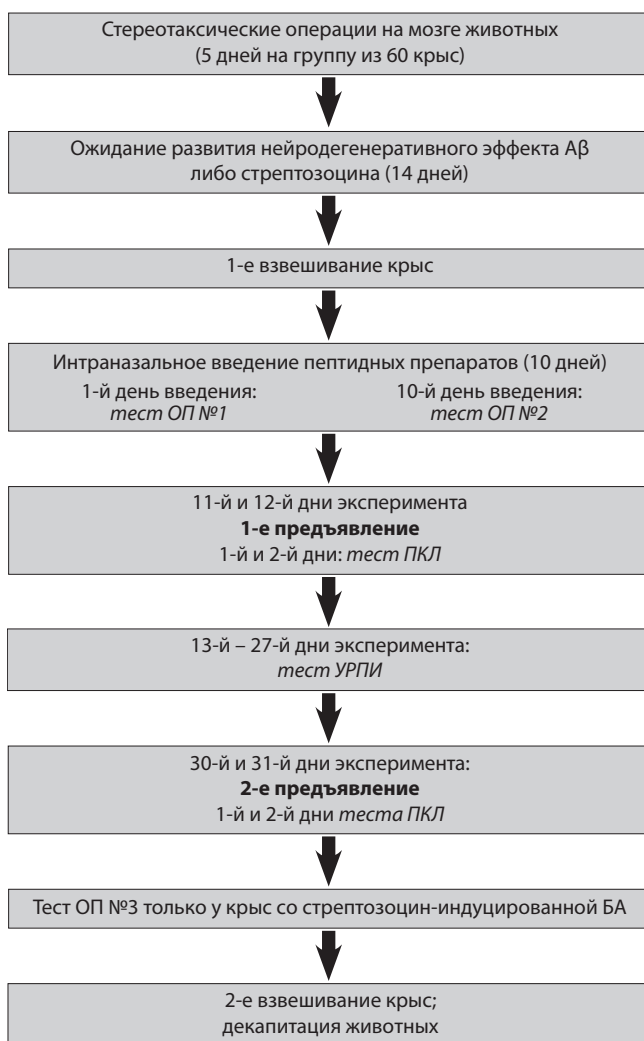


рис. 1: Схема эксперимента.

кава ПКЛ в один из закрытых рукавов, было обозначено как исходное время задержки, латентный период (ЛП). Крысам разрешали исследовать лабиринт в течение 30 с после записи ЛП, затем возвращали в домашнюю клетку. Тестирование ЛП проводили на 11-й и 12-й дни эксперимента (1-е предъявление) и 29-й и 30-й дни (2-е предъявление) [10].

Фиксирование и анализ поведенческих экспериментов проводили с помощью системы видео наблюдения за поведением животных Apy-maze. Общая схема эксперимента представлена на рис. 1.

Данные обрабатывали в программе Statistica, используя тест Вилкоксона для сравнения связанных выборок и дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Fisher LSD для сравнения между группами. В случае отклонения от нормального распределения применяли тест Kraskell-Wallis ANOVA. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование двигательной активности крыс в ОП проводилось в первый (предъявление 1) и последний дни интра-

назального введения лекарств (предъявление 2); таким образом, интервал между предъявлениями составлял 10 дней. Данный поведенческий параметр измерялся двумя способами: в одном случае фиксировалось любое передвижение по ОП, в т.ч. повороты туловища и топтание в одном и том же квадрате (пройденная дистанция в метрах), во втором случае – число пересеченных квадратов.

Двигательная активность животных на модели с $A\beta_{25-35}$

Тестирование животных с $A\beta$ -индуцированной БА показало, что введение β -казоморфина-7 ложнопериоперированным животным (группа 1) вызвало увеличение горизонтальной двигательной активности на уровне устойчивой тенденции (рис. 2А), а введение модельным животным (группа 4) привело к ее достоверному увеличению по сравнению с первым предъявлением (рис. 2Б). У животных группы 2 по окончании введения колострина было обнаружено снижение двигательной активности. Такое изменение величины пройденной дистанции было достоверным не только по сравнению с первым тестированием, но и по сравнению с группой 1 (рис. 2А) и группой 5 (модельные животные, получавшие колостринин) (рис. 2В). Введение β -амилоида в ядра Мейнерта мозга крыс вызывало уменьшение пройденной дистанции в ОП (рис. 2Г), тогда как введение пептидных препаратов противодействовало такому эффекту. Количество перемещений животных групп 4 и 5 в ОП значительно увеличивалось, и такое изменение было достоверным у обеих групп по сравнению с группой 3 (модельной группой, получавшей интраназальную дистиллированную воду) (рис. 2Г).

Схожие изменения двигательной активности наблюдались при фиксировании числа пересеченных квадратов (рис. 3).

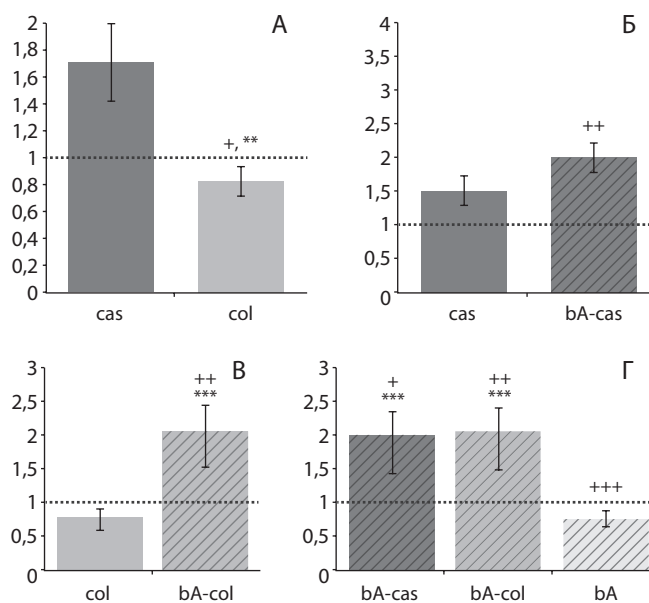


рис. 2: Изменение двигательной активности крыс в ОП (пройденная дистанция) в модели с $A\beta_{25-35}$.

Условная величина пройденной дистанции при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. cas – крысы группы 1, col – крысы группы 2, bA – крысы группы 3, bA-cas – крысы группы 4, bA-col – крысы группы 5. Различия достоверны по сравнению с первым предъявлением при $p < 0,1$ (+), $p < 0,05$ (++) , $p < 0,01$ (+++); различия достоверны при сравнении между группами при $p < 0,1$ (*), $p < 0,05$ (**), $p < 0,01$ (***) .

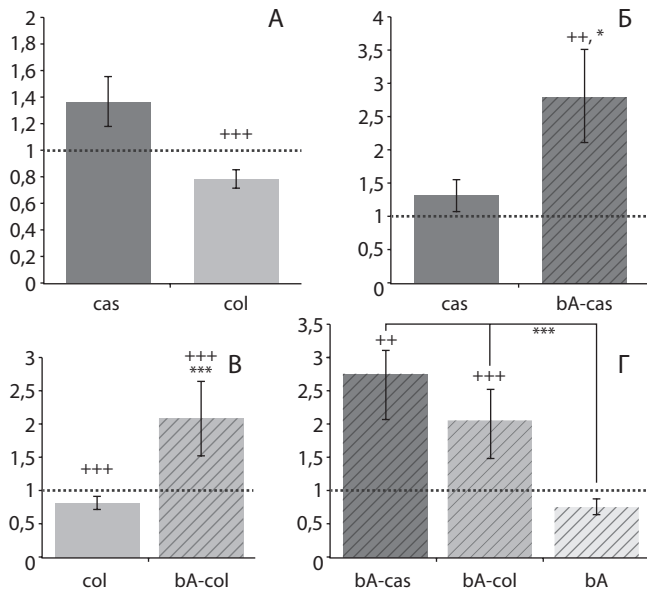


рис. 3: Изменение горизонтальной двигательной активности крыс в ОП (число пересеченных квадратов) в модели с $A\beta_{25-35}$. Условная величина числа пересеченных квадратов при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. Остальные обозначения – как на рис. 2.

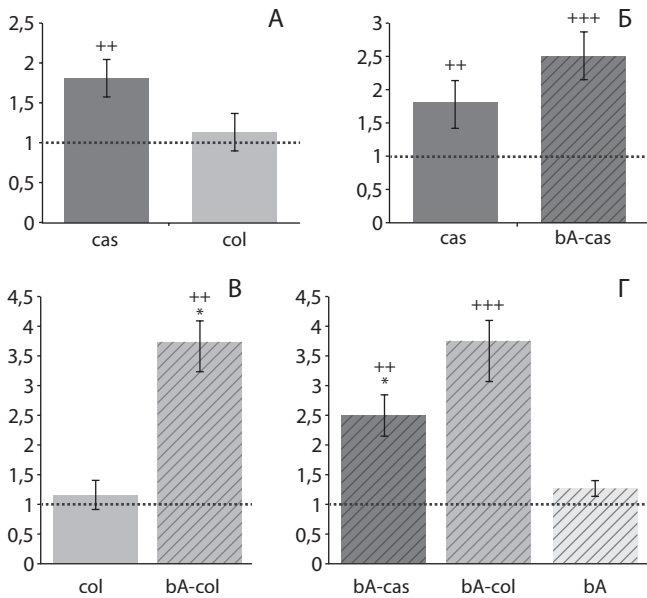


рис. 4: Изменение вертикальной двигательной активности в ОП в модели с $A\beta_{25-35}$. Условная величина числа стоек при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. Остальные обозначения – как на рис. 2.

При анализе изменений данного показателя описанные выше закономерности проявились более отчетливо.

Также было показано, что к 10-му дню введения пептидов у крыс усилилось ориентировочное поведение. Это выразилось в достоверном увеличении числа стоек у крыс групп 1 и 4 (получавших β -казоморфин-7) (рис. 4А и Б). Введение колострина ложноперирированным животным (группа 2) не повлияло на их вертикальную двигательную активность в ОП, но резко повысило число стоек у модельных

животных (группа 5), что привело к достоверным различиям таких изменений между данными группами (рис. 4В). Введение β -амилоида в ядра Мейнерта мозга крыс не вызвало значимых изменений изучаемого поведенческого показателя (рис. 4Г), но при этом введение пептидных препаратов модельным животным увеличивало число стоек в группах 4 и 5 и приводило к достоверным различиям в изменении этой величины при сравнении обеих групп с группой 3 (рис. 4Г).

Двигательная активность животных на модели со стрептозоцином

На модели БА, индуцированной стрептозоцином, введение β -казоморфина-7 ложноперирированным животным группы 1 вызвало достоверное увеличение величины горизонтальной двигательной активности и по сравнению с первым тестированием в ОП, и по сравнению с группой крыс 2 (рис. 5А). Введение препарата модельным животным (группа 4) привело к достоверному увеличению двигательной активности как по сравнению с первым предъявлением, так и по сравнению с группой ложноперирированных крыс (группа 1) (рис. 5Б). У животных группы 2 введение колострина не вызвало заметных изменений горизонтальной двигательной активности (рис. 5В). Также не было обнаружено значимых изменений величины пройденной дистанции в ОП в результате введения стрептозоцина в боковые желудочки мозга крыс (рис. 5Г). Введение пептидных препаратов приводило к тому, что количество перемещений в ОП у животных в группах 4 и 5 значительно увеличивалось, и такое изменение было достоверным у обеих групп по сравнению с группой 3 (модельной группой, получавшей интраназально дистиллированную воду) (рис. 5Г). Схожие изменения двигательной активности наблюдались

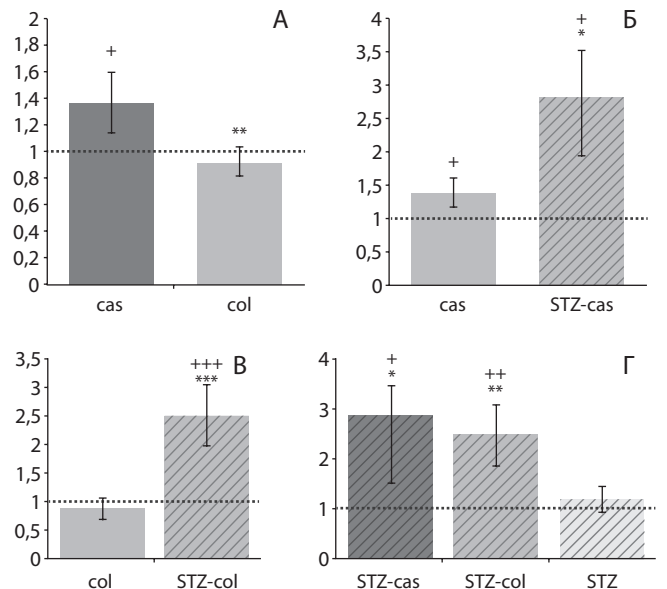


рис. 5: Изменение горизонтальной двигательной активности крыс в ОП (пройденная дистанция) в модели со стрептозоцином. Условная величина пройденной дистанции при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. cas – крысы группы 1, col – крысы группы 2; STZ – крысы группы 3, STZ-cas – крысы группы 4, STZ-col – крысы группы 5. Различия достоверны по сравнению с первым предъявлением при $p \leq 0,1$ (+), $p \leq 0,05$ (++) , $p \leq 0,01$ (+++); различия достоверны при сравнении между группами при $p \leq 0,1$ (*), $p \leq 0,05$ (**), $p \leq 0,01$ (***) .

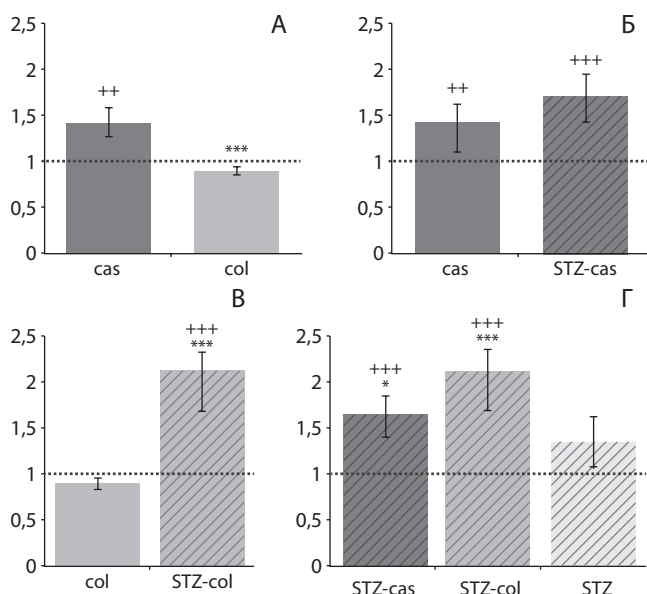


рис. 6: Изменение горизонтальной двигательной активности крыс в ОП (число пересеченных квадратов) в модели со стрептозоцином. Условная величина числа пересеченных квадратов при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. Остальные обозначения – как на рис. 5.

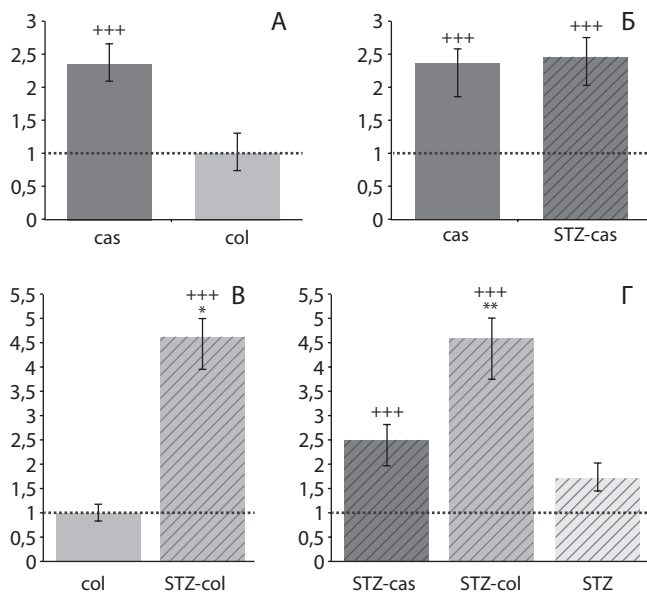


рис. 7: Изменение вертикальной двигательной активности в ОП в модели со стрептозоцином. Условная величина числа стоек при первом тестировании обозначена на графике пунктирной линией. Остальные обозначения – как на рис. 5.

при фиксировании числа пересеченных квадратов (рис. 6 А–Г), различие состояло лишь в отсутствии достоверных различий изменения числа пересеченных квадратов между животными групп 1 и 4 (рис. 6Б).

Нами показано, что к 10-му дню введения пептидов у крыс усилилось ориентировочное поведение. Это выразилось в достоверном увеличении числа стоек у крыс групп 1 и 4 (получавших β-казоморфин-7) (рис. 7А и Б). Введение колостринина ложнооперированному животному (группа 2) не

повлияло на их вертикальную двигательную активность в ОП, но резко повысило число стоек у модельных животных (группа 5), что привело к достоверным различиям таких изменений между данными группами (рис. 7В). Введение стрептозоцина в боковые желудочки мозга крыс не вызвало значимых изменений изучаемого поведенческого показателя (рис. 7Г). Введение пептидных препаратов модельным животным увеличивало число стоек в группах 4 и 5 и приводило к достоверным различиям в изменении этой величины при сравнении группы 3 с группой 5, но не с группой 4 (рис. 7Г).

В данной экспериментальной группе животных дополнительно проводилось еще одно тестирование двигательной активности в ОП после второго предъявления теста ПКЛ (33-й день). Третье тестирование носило выборочный характер, его целью было выяснение уровня двигательной активности в ОП у модельных животных с выраженными нарушениями поведения в ПКЛ. Результаты этого тестирования показали, что у животных со стрептозоциновой моделью двигательная активность в ОП практически отсутствует, тогда как ложнооперированные животные демонстрировали достаточно высокий уровень двигательной активности. Можно предположить, что эффект введения β-казоморфина-7 и колостринина не сохранялся через 20 сут после отмены препаратов. Резкое снижение двигательной активности обусловлено, по-видимому, развитием нейродегенеративного процесса в мозге экспериментальных животных.

Тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте

На 11-й и 12-й дни (первое предъявление) и 29-й и 30-й дни эксперимента (второе предъявление) был проведен тест в ПКЛ. Тестирование животных с Аβ-индуцированной БА показало, что у ложнооперированных животных группы 1 величина ЛП захода в закрытый рукав достоверно не изменялась на второй день помещения в лабиринт ни в первом, ни во втором предъявлении. Однако у ложнооперированных животных группы 2 величина ЛП на второй день при первом предъявлении достоверно уменьшилась (рис. 8 слева). У крыс с Аβ-индуцированной БА групп

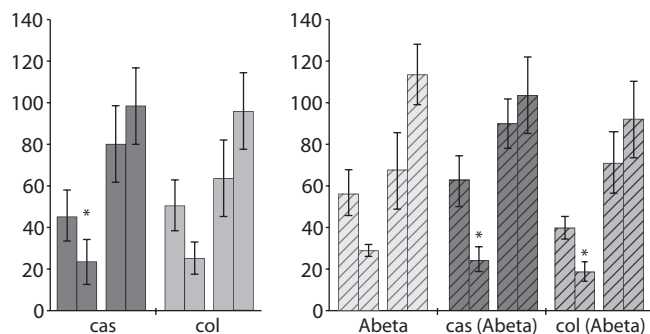


рис. 8: Изменение величины латентного периода захода в темный рукав лабиринта в модели с Аβ₂₅₋₃₅.

По оси ординат: время в секундах. По оси абсцисс: слева – ложнооперированные животные, справа – животные с Аβ-моделью БА. cas – крысы группы 1, col – крысы группы 2, Abeta – крысы группы 3, cas(Abeta) – крысы группы 4, col(Abeta) – крысы группы 5. Среди столбиков одного вида каждый первый столбик – первый день 1-го предъявления, каждый второй – второй день 1-го предъявления, каждый третий – первый день 2-го предъявления, каждый четвертый – второй день 2-го предъявления. * – различия достоверны по сравнению с первым днем, $p < 0,05$.

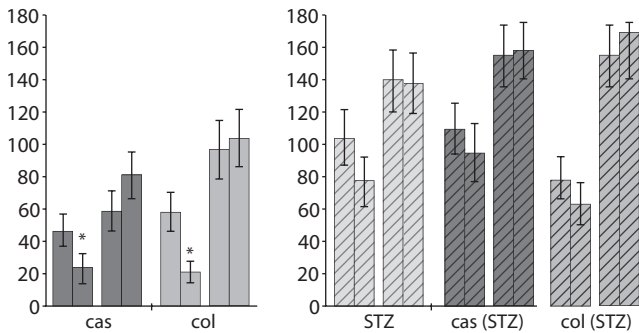


рис. 9: Изменение величины латентного периода захода в темный рукав лабиринта в модели со стрептозоцином.

По оси ординат: время в секундах. По оси абсцисс: слева – ложнооперированные животные, справа – животные со стрептозоциновой моделью БА. cas – крысы группы 1, col – крысы группы 2; STZ – крысы группы 3, cas(STZ) – крысы группы 4, col(STZ) – крысы группы 5. Остальные обозначения – как на рис. 8.

4 и 5 также наблюдалось достоверное понижение величины ЛП во второй день 1-го предъявления (рис. 8 справа) При этом у крыс всех групп наблюдалось увеличение ЛП при сравнении предъявлений на уровне устойчивой тенденции.

Таким образом, при 1-м тестировании времени перехода введение β -казоморфина-7 крысам опытной группы приводило к достоверному уменьшению ЛП на второй день, что говорит о высокой степени сохранения пространственной памяти; введение колострина вызвало такой же эффект и у крыс опытной группы, и у ложнооперированных животных. Следует отметить, что такое действие пептидных препаратов наблюдалось через 10 дней после начала интраназального введения и не сохранялось при тестировании пространственной памяти у животных через 30 дней после начала введения.

Тестирование пространственной памяти в ПКЛ у животных со стрептозоцин-индуцированной БА показало, что у ложнооперированных крыс групп 1 и 2 ЛП на второй день помещения в ПКЛ была достоверно ниже по сравнению с первым днем (рис. 9 слева). У крыс в группах 3', 4' и 5' изменений величины ЛП во второй день не наблюдалось (рис. 8 справа). При повторном тестировании величина ЛП увеличилась во всех группах.

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что введение β -казоморфина-7 и колострина не нарушило пространственную память у ложнооперированных крыс, однако введение данных препаратов крысам со стрептозоциновой моделью БА не смогло нивелировать токсический эффект стрептозоцина. При этом можно полагать, что на такой модели введение колострина оказало больший эффект, чем введение β -казоморфина-7, поскольку величины ЛП первого предъявления у этих животных были сравнимы с величинами ЛП первого предъявления у крыс группы 2. Увеличение ЛП вплоть до максимальных значений во втором предъявлении у крыс опытных групп, по-видимому, связано с прогрессирующим развитием нейродегенерации на фоне действия стрептозоцина. Эффект введения пептидных препаратов не сохранялся до 33-го дня.

Условный рефлекс пассивного избегания

Тестирование УРПИ у крыс с А β -индуцированной БА показало, что ложнооперированные крысы 1-й и 2-й групп после нанесения неизбежного болевого раздражения

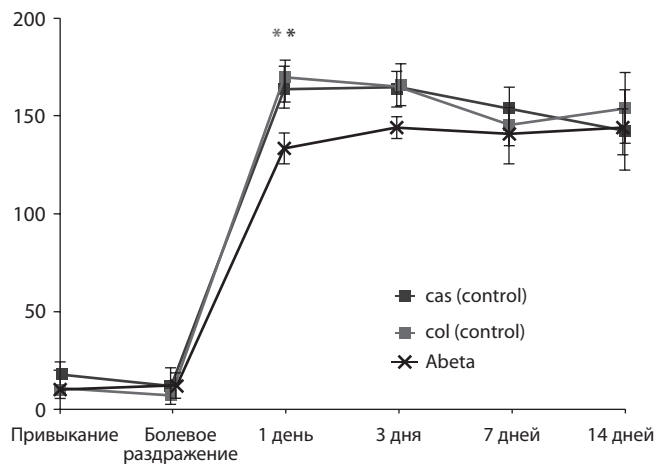
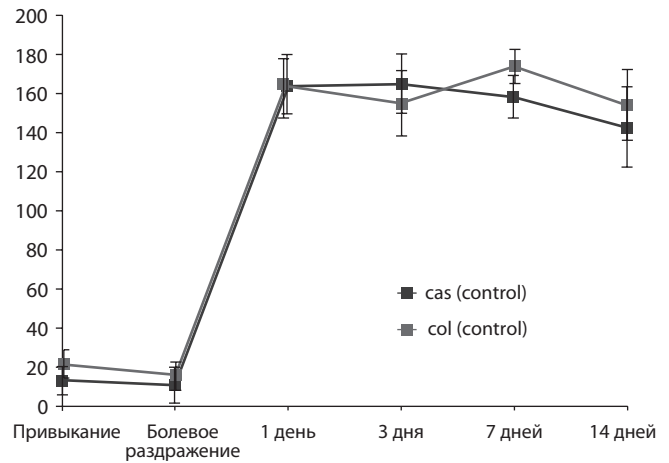


рис. 10: Величина ЛП перехода в темный отсек камеры при воспроизведении реакций УРПИ в модели с А β ₂₅₋₃₅.

По оси ординат: время в секундах; по оси абсцисс – дни эксперимента. Слева – ложнооперированные животные, справа – животные с А β -моделью БА. Abeta cas(contr) – крысы группы 1, col(contr) – крысы группы 2; Abeta – крысы группы 3, cas(Abeta) – крысы группы 4, colo(Abeta) – крысы группы 5; цветные звездочки – различия достоверны по сравнению соответствующих по цвету групп с группой 3 при $p < 0,05$.

либо вовсе не заходили в темный отсек камеры, либо заходили с большим латентным периодом (рис. 10 вверху). Крысы опытных групп также заходили в темный отсек с большими латентными периодами, однако у крыс группы 3 величина латентного периода была достоверно ниже через одни сутки после болевого воздействия (рис. 10 внизу).

Можно заключить, что введение β -казоморфина-7 и колострина привело к выраженному усилению реакций пассивного избегания у крыс как опытной группы, так и у ложнооперированных животных. Величина ЛП имела высокие значения во все дни тестирования, что может свидетельствовать об улучшении когнитивных функций у этих групп крыс.

При тестировании УРПИ у крыс со стрептозоциновой моделью БА оказалось, что у ложнооперированных крыс групп 1 и 2 величина ЛП перехода в темный отсек была очень высокой во все дни тестирования (рис. 11 слева). Введение стрептозоцина нарушало воспроизведение реакций пассивного избегания. Это выражалось в уменьшении

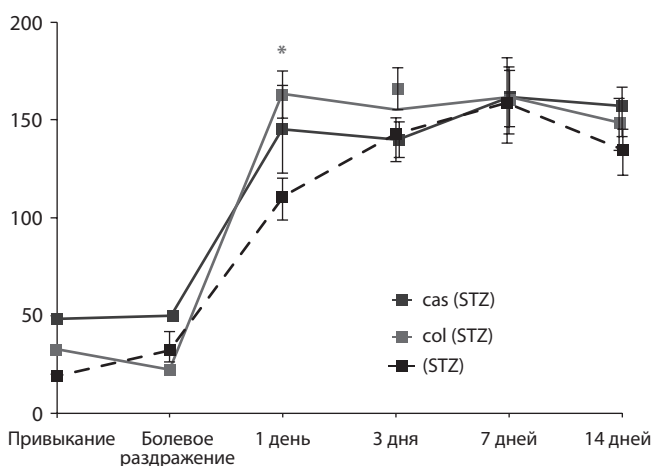
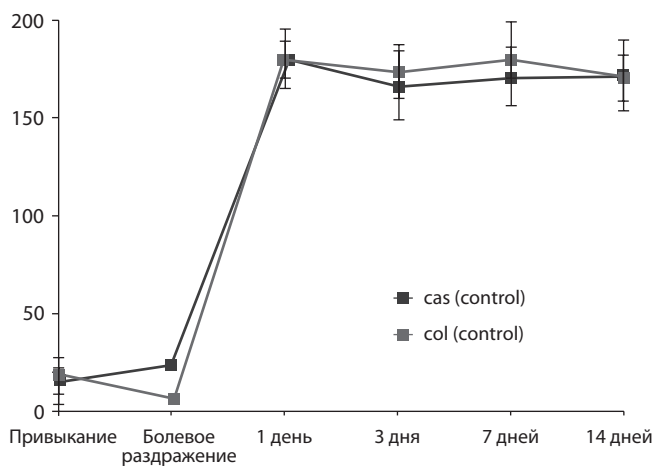


рис. 11: Величина ЛП перехода в темный отсек камеры при воспроизведении реакции УРПИ в модели со стрептозоцином.

По оси ординат – время в секундах; по оси абсцисс – дни эксперимента. Слева – ложнопериованные животные, справа – животные со стрептозоциновой моделью БА. cas(contr) – крысы группы 1, col(contr) – крысы группы 2, STZ – крысы группы 3, cas(STZ) – крысы группы 4, col(STZ) – крысы группы 5; цветные звездочки – различия достоверны по сравнению соответствующих по цвету групп с группой 3 при $p \leq 0,05$.

ЛП перехода крыс из освещенного отсека в темный, где крысы накануне получали болевое электрическое раздражение (рис. 11 сверху). Крысы опытных групп 4 и 5 заходили в темный отсек с бóльшим ЛП на протяжении всех дней тестирования, однако достоверные различия в его величине наблюдались только у крыс групп 3 и 5 (рис. 11 справа). На рис. 12 отражено количество крыс, заходящих в темный отсек камеры, в процентах к общему количеству животных в группе. Можно видеть, что при тестировании через сутки и через 3 суток этот показатель сходен у крыс групп 3 и 4, а также у ложнопериованных крыс и крыс группы 5.

Результаты показывают, что введение β -казоморфина-7 и колострина как ложнопериованным животным, так и животным со стрептозоциновой моделью БА ведет к усилению условных реакций пассивного избегания. При этом введение колострина крысам с такой моделью вызвало, по-видимому, улучшение когнитивных функций, что выразилось не только в достоверном увеличении ЛП перехода в темный отсек камеры, но и в сближении поведения крыс данной группы с поведением ложнопериованных животных.

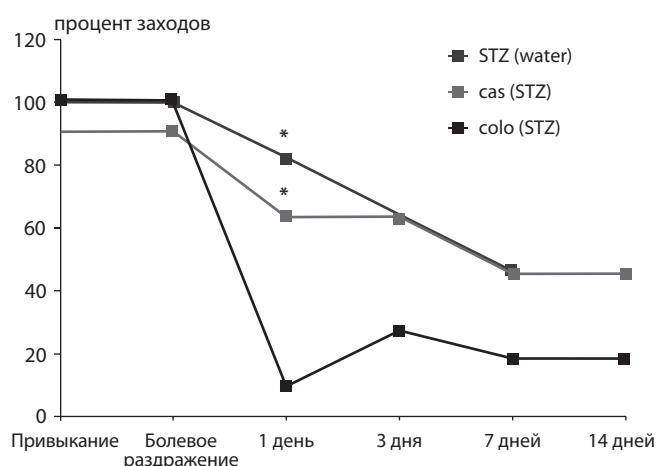
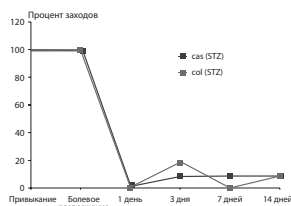


рис. 12: Доля животных, заходящих в темный отсек камеры УРПИ.

По оси ординат – количество животных (в процентах) от общего количества крыс в группе. По оси абсцисс – дни эксперимента. Остальные обозначения – как на рис. 11.

На фоне проводимых экспериментов увеличение веса зафиксировано у крыс всех групп. При этом среди крыс с $A\beta$ -индуцированной БА у ложнопериованных животных увеличение веса составило около 9% от первого замера в обеих группах и было статистически значимым, тогда как среди крыс опытных групп животные группы 5 показали наименьшую прибавку веса. Среди животных со стрептозоциновой моделью БА, напротив, у ложнопериованных крыс увеличение веса было значительно меньшим, чем у крыс опытной группы. Можно предположить, что значительное увеличение веса у крыс со стрептозоциновой моделью БА связано с развитием диабета III типа, тогда как введение тестируемых пептидов таким животным препятствует излишнему набору веса.

Таким образом, введение β -казоморфина-7 и колострина оказало сходные эффекты на поведение и когнитивные функции крыс как с $A\beta$ -индуцированной, так и со стрептозоциновой моделью БА. Можно полагать, что данные пептидные препараты оказывает активирующее действие на двигательную активность животных, усиливают ориентировочные реакции, а также улучшают когнитивные функции у ложнопериованных крыс и у крыс опытной группы. Поскольку пептиды из состава колострина уже являются известными анти-альцгеймеровскими соеди-

нениями [10], показанные нами сопоставимые эффекты β -казоморфина-7 говорят о его серьезном потенциале для терапии БА. Это касается как различных видов двигательной активности таких животных, так и их когнитивных функций. Следует отметить, что колостринин действует преимущественно на модельных животных, тогда как β -казоморфин-7 — и на ложнопериоперированных, и на модельных. Вероятно, эффект β -казоморфина-7 менее специфичен и связан с общим нейротропным действием пептида, что может иметь важное значение и при тестировании на моделях других социально значимых заболеваний ЦНС.

Дальнейший подбор режимов введения и дозы препаратов, по-видимому, может привести к увеличению длительности их эффектов.

Предложенные экспериментальные подходы расширяют возможности изучения новых биологически активных веществ, направленных на профилактику и лечение нейродегенеративных заболеваний. Совокупность выявленных в настоящей работе эффектов пептидных соединений в экспериментальных моделях БА свидетельствует о целесообразности их изучения в клинической практике.

Список литературы

1. Дубынин В.А., Каменский А.А. Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения. М.: КМК, 2010.
2. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
3. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии. Неврол. журн. 2007; 2: 34–40.
4. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств. Consilium Med. 2007; 2: 107–111.
5. Маклакова А.С., Дубынин В.А., Левицкая Н.Г. и др. Поведенческие эффекты бета-казоморфина-7 и его дез-Туг аналогов. Бюл. эксперим. биол. мед. 1993; 8: 155–158.
6. Островская Р.У., Цапина А.П., Вахитова Ю.В. и др. Эффективность ноотропного и нейропротективного дипептида ноопепт на стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс. Эксперим. и клинич. фармакол. 2009.
7. Ставровская А.В., Конорова И.Л., Иллариошкин С.Н. и др. Технологии моделирования заболеваний нервной системы. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. В 3-х т. (под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян). Т. III. Современные исследовательские технологии в экспериментальной неврологии. М.: АТМО, 2015: 73–133.
8. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки — прогноз развития. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2007; 1: 5–9.
9. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
10. Януш М., Лисовски Ю., Дубовска-Инглот А. Колостринин и его применение. Патент РФ № 2217152 от 27.11.2003.
11. Chen S.-Y., Wright J.W., Barres C.D. The neurochemical and behavioral effects of β -amyloid peptide (25-35). Brain Res. 1996; 720: 54–60.
12. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: Similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). Mol. Neurobiol. 2013; 47: 711–725.
13. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. Nat. Rev. Neurosci. 2004; 5: 677–685.
14. Demetrius L., Magistretti P., Pellerin L. Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis and the inverse Warburg test. Front. Physiol. 2015; 5: 2–20.
15. Freude S., Schilbach K., Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. Curr. Alzheimer Res. 2009; 6: 213–223.
16. Giovannelli L., Casamenti F., Scali C. et al. Differential effects of amyloid peptides beta-(1-40) and beta-(25-35) injections into the rat nucleus basalis. Neuroscience. 1995; 66: 781–792.
17. Gotz J., Lars M.I. Animal models of Alzheimer's disease and fronto-temporal dementia. Neuroscience. 2008; 9: 532–544.
18. Iqbal K., Bolognin S., Wang X. et al. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: focus on the disease and not just the lesions. J. Alzheimers dis. 2013; 37: 469–474.
19. Ishrat T., Khan M.B., Hoda M.N., Yousuf S. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. Behav. Brain Res. 2006; 171: 9–16.
20. Javed H., Khan M.M., Ahmad A., Vaibhav K. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. Neuroscience. 2012; 210: 340–352.
21. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 2006; 9: 13–33.
22. Maurice T., Lockhart B., Privat A. Amnesia induced by centrally administered β -amyloid peptides involves cholinergic dysfunction. Brain Res. 1996; 706: 181–193.
23. Maurice T., Su T.-P., Privat A. Sigma (σ 1) receptor agonists and neurosteroids attenuates β 25-35 amyloid-peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. Neuroscience. 1998; 83: 413–428.
24. McDonald M.P., Dahl E.E., Overmier J.B. Effects of exogenous β -amyloid peptide on retention for spatial learning. Behav. Neural Biol. 1994; 62: 60–67.
25. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th edition. Academic Press, 1998.
26. Pepeu G., Giovannelli L., Casamenti F. et al. Amyloid β -peptides injection into the cholinergic nuclei: morphological, neurochemical and behavioural effects. Prog. Brain Res. 1996; 109: 273–282.
27. Prickaerts J., Fahrig T., Blokland A. Cognitive performance and biochemical markers in septum hippocampus and striatum of rats after an i.c.v. injection of streptozotocin: a correlation analysis. Behav. Brain Res. 1999; 102: 73–88.
28. Salkovic-Petrisic M., Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. J. Neural Transm. 2007 (Suppl.): 217–233.
29. Sienkiewicz-Szlapkaa E., Jarmolowska B., Krawczuka S. et al. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. Int. Dairy J. 2009; 19: 258–263.
30. Van Dam D., De Deyn P.-P. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. Br. J. Pharmacol. 2011; 164: 1285–1300.
31. Yamada K., Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. Pharmacology & Therapeutics. 2000; 88: 93–163.
32. Yamaguchi H., Sugihara S., Ogawa A. et al. Diffuse plaques associated with astroglial amyloid beta protein, possibly showing a disappearing stage of senile plaques. Acta Neuropathol. 1998; 95: 217–222.

Evaluation of the effects of new peptide compounds in experimental animals with a toxic model of Alzheimer's disease

A.V. Stavrovskaya, N.G. Yamshchikova, A.S. OI'shanskiy, G.A. Babkin, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology (Moscow); LLC Laktokor (Moscow)

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, streptozocin, neuroprotection, peptides, β -casomorphin-7, colostrinin.

Development of new approaches to the treatment of Alzheimer's disease (AD) is an actual problem of modern neurology owing to high prevalence of AD in the population and severe irreversible disability resulting from this disease. We investigated the effects of new peptide compounds, β -casomorphin-7 and colostrinin, in two complementary AD models in rats (with injection of β -amyloid into the nucleus basalis of Meynert and injection of streptozocin in the ventricles of the brain). Peptides were injected intranasally within 10 days after the onset of AD symptoms induced by neurotoxins. Injection of β -casomorphin-7 and colostrinin had similar effect on the behavior and cognitive

function of rats with both amyloid and streptozocin AD model: there was statistically significant increase in locomotor activity and orienting responses, as well as improvement of animals' cognitive functions. Colostrinin had stronger positive effect on the behavior of rats with induced AD, whereas β -casomorphin-7 had an effect on both sham-operated and model animals, which is indicative of the general neurotropic potential of this peptide. The proposed experimental approaches improve the capabilities of investigation of novel biologically active compounds aimed at prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

Контактный адрес: Иллариошкин Сергей Николаевич – докт. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. Москва 125367, Волоколамское ш., 80. E-mail: snillario@gmail.com;

Ставровская А.В. – зав. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

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

Ольшанский А.С. – науч. сотр. лаб. эксперим. патологии нервной системы отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН;

Бабкин Г.А. – директор по науке ООО «Лактокор».

Микроэлектродная регистрация нейрональной активности в хирургии болезни Паркинсона

Д.М. Низаметдинова, В.М. Тюрников, И.И. Федоренко, А.О. Гуша, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Микроэлектродная регистрация нейрональной активности – современный и безопасный инструмент нейрофизиологического картирования подкорковых структур головного мозга, служащих мишенями стереотаксической функциональной нейрохирургии. В статье рассматриваются основные технические и клинические аспекты применения данного метода. Микроэлектродный анализ повышает точность позиционирования электрода и эффективность хирургической нейромодуляции при болезни Паркинсона, позволяет изучать патофизиологические особенности экстрапирамидных заболеваний, механизмы действия лекарственных препаратов и различных технологий функциональной нейрохирургии, а также способствует поиску новых потенциальных мишеней для глубокой стимуляции мозга.

Ключевые слова: микроэлектродная регистрация, болезнь Паркинсона, нейромодуляция, глубокая стимуляция мозга.

Функциональная нейрохирургия наряду с фармакотерапией является эффективным современным подходом к лечению экстрапирамидных заболеваний [4]. Применяемые методы стереотаксической деструкции и хронической высокочастотной электростимуляции глубоких структур мозга (deep brain stimulation – DBS) приводят к прерыванию патологически функционирующих паллидо-таламико-кортикальных нейрональных путей. Наиболее значимыми мишенями нейрохирургического вмешательства являются: субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi), вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim). Использование данных операций при болезни Паркинсона приводит к эффективному подавлению тремора и других моторных симптомов, коррекции леводопа-индуцированных лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций [1]. Эффективность хирургического лечения напрямую зависит не только от правильности отбора пациентов, но и от точности имплантации электрода в выбранную мишень или выбора оптимальной зоны деструкции [6]. Малые размеры мишени, погрешности нейровизуализации, погрешности рамной и безрамной навигации могут приводить к смещению имплантируемого стимулирующего электрода или электрода для деструкции от намеченных координат [14, 18]. В связи с этим многими авторами предлагается интраоперационное использование нейрофизиологических методов для более точного позиционирования электрода в глубинных структурах головного мозга.

Приверженность различных клиник использованию тех или иных нейрофизиологических методов весьма вариabельна [12]. Существует несколько подобных методик: измерение импеданса, макроэлектродная регистрация и стимуляция, полумикроэлектродная регистрация и/или стимуляция, микроэлектродная регистрация и/или стимуляция. Метод вызванных потенциалов в настоящее время при данных операциях широкого применения не находит [10]. В нашей клинике используется метод микроэлектродной регистрации нейрональной активности (*microelectrode recording* – MER), а также тестовая стимуляция посредством микро- или макроэлектрода.

Устройство для проведения MER

Существует множество коммерчески доступных современных систем для микроэлектродной записи, включающих следующие основные компоненты: 1) микроэлектрод или полумикроэлектрод; 2) усилитель и фильтр; 3) видеомонитор; 4) динамики; 5) микродрайв – устройство для погружения и пошагового продвижения электрода (рис. 1). Прибор также может быть дополнен функцией тестовой интраоперационной стимуляции через микроэлектрод [16].

Современный микроэлектрод изготавливается из вольфрама или платино-иридиевого сплава, со стеклянным покрытием или без него, конец электрода имеет диаметр 2–5 мкм, сопротивление 1–1,2 МОм. Такой микроэлектрод позволяет интраоперационно в режиме реального времени регистрировать электрическую активность отдельных нейронов. Операция обычно проводится под местной анестезией, с седацией или без, но иногда при необходимости используется общая анестезия [18].

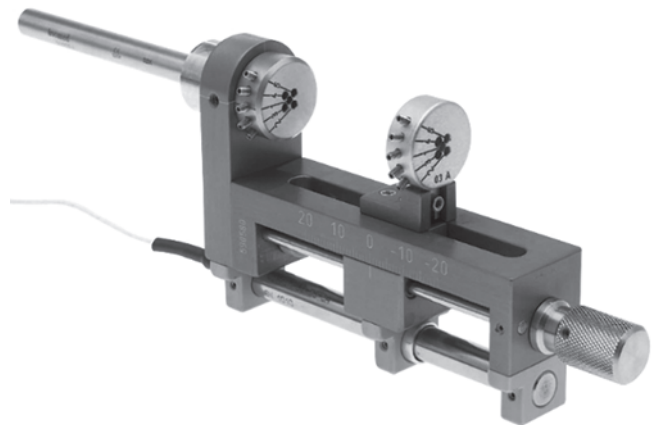


рис. 1: Микродрайв (Inomed, Германия) – устройство для пошагового продвижения микроэлектродов.

Возможности применения MER

Микроэлектродный анализ в нейрохирургии

Основной целью применения MER является интраоперационное картирование функциональных образований, служащих мишенями для имплантации электрода с целью проведения DBS или деструктивных операций. Микроэлектрод по заранее рассчитанной траектории продвигается с помощью микродрайва. За 10–15 мм до достижения намеченной точки-мишени и на 1–2 мм после нее с шагом 0,5–1 мм проводится регистрация сигнала. По мере продвижения через различные функциональные структуры меняется паттерн регистрируемой нейрональной активности, что позволяет нейрофизиологически оценить, в какой функциональной структуре находится электрод. Так, например, по мере прохождения электрода через стриатум, наружный и затем внутренний сегменты бледного шара, оптический тракт регистрируемые нейрональные разряды имеют различные частотные и амплитудные характеристики: редкие одиночные разряды с частотой 1–10 Гц в стриатуме, пачечная активность с частотой 30–60 Гц в наружном сегменте бледного шара, высокочастотные (60–100 Гц) регулярные разряды во внутреннем сегменте бледного шара (рис. 2). Применительно к хирургическим

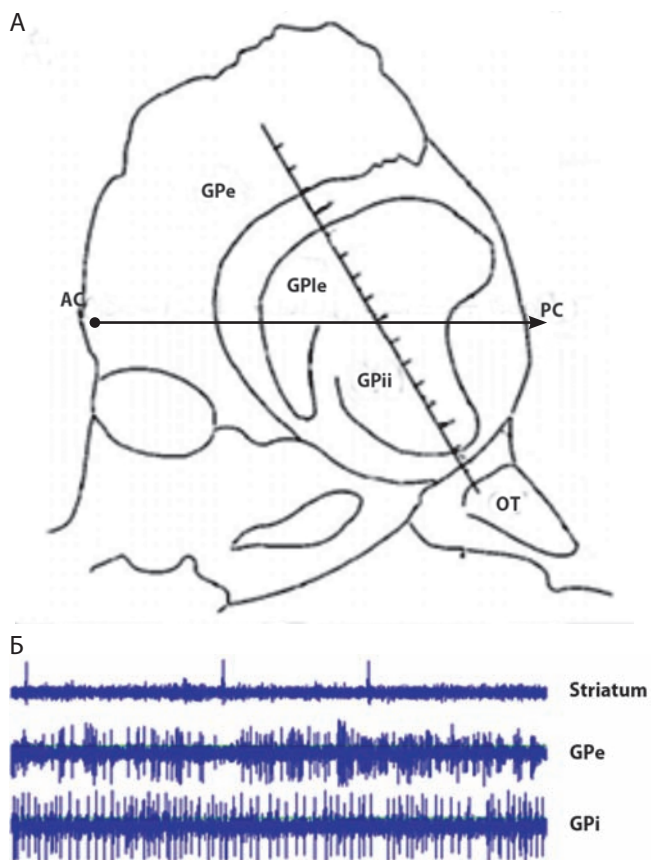


рис. 2: MER при болезни Паркинсона.

А – схематичное изображение траектории движения микроэлектрода через наружный (GPe), внутренний сегмент бледного шара (GPi) и оптический тракт (OT), сагиттальный срез;

Б – пример типичных паттернов нейрональной активности, полученных с помощью MER во время операции имплантации электрода для DBS в GPi у пациента с болезнью Паркинсона.

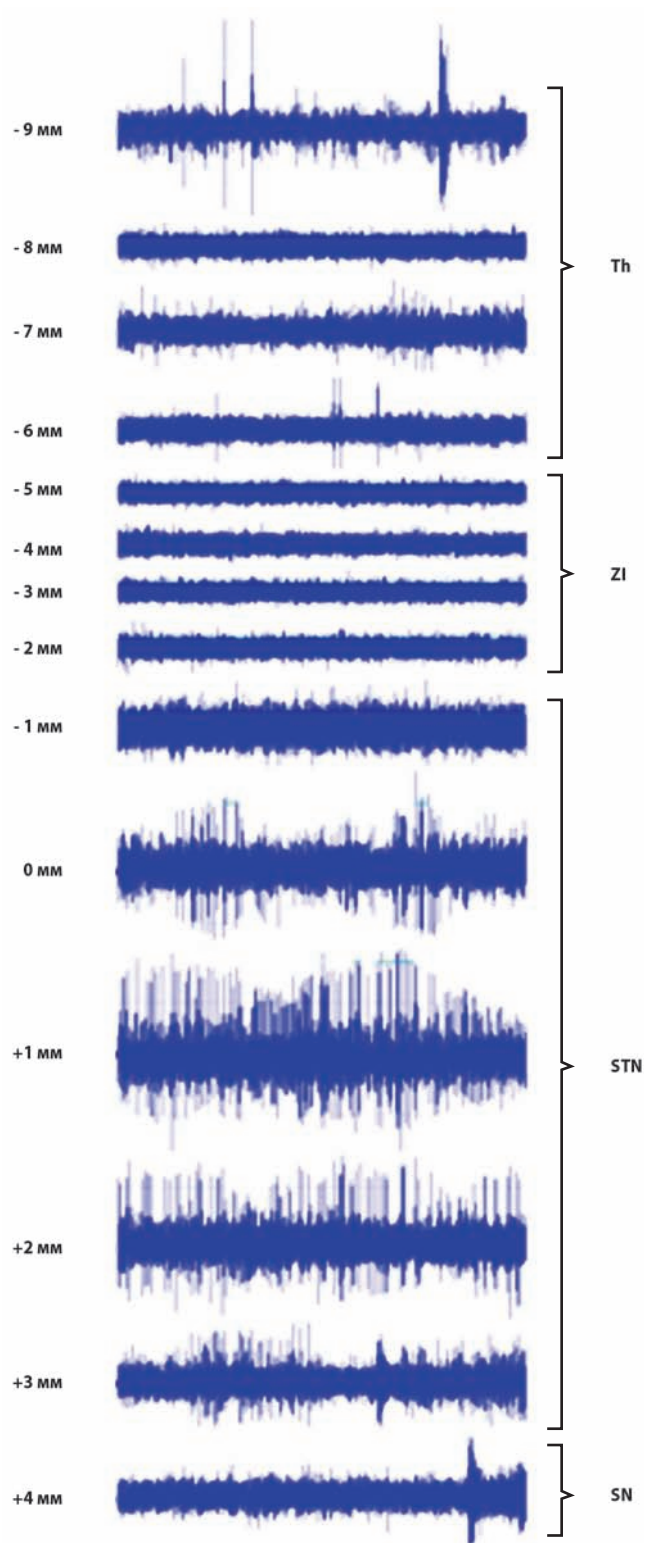


рис. 3: Пример типичных паттернов нейрональной активности, полученных с помощью MER во время операции имплантации электрода для DBS в субталамическое ядро у пациента с болезнью Паркинсона. В данном примере запись начата за 9 мм до достижения намеченных координат точки-цели. Верхняя граница STN – 1 мм, нижняя – +3 мм. Протяженность ядра по заданной траектории составляет около 4 мм. Th – таламус, ZI – zona incerta, STN – субталамическое ядро, SN – черная субстанция.

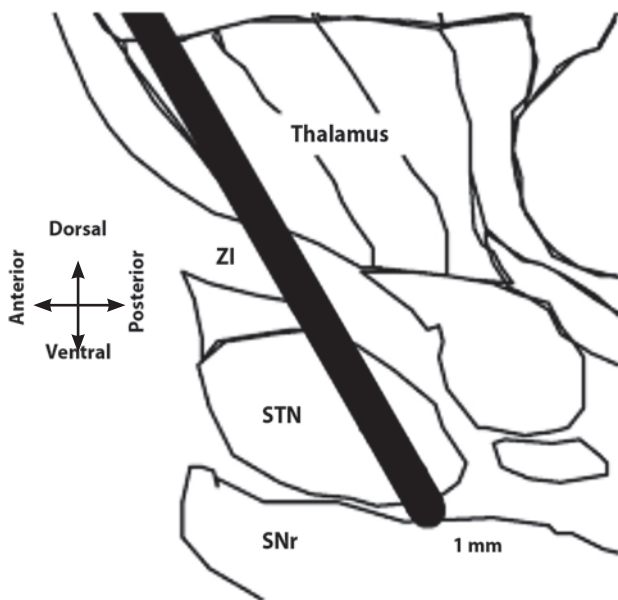


рис. 4: Схематическое изображение траектории движения микроэлектрода через субталамическое ядро, сагиттальный срез.

вмешательствам на субталамическом ядре по изменению характерных паттернов можно идентифицировать таламус, zona incerta, субталамическое ядро и прилежащую к нему глубже черную субстанцию (рис. 3, 4).

Имеется возможность использования до 5 параллельных микроэлектродов, располагающихся крестообразно на расстоянии 1 мм друг от друга, и проводить одновременную запись по всем траекториям. На практике обычно используется от 1 до 3 электродов.

Таким образом, метод позволяет интраоперационно оценить индивидуальные размеры ядер и очертить границы функциональных образований, служащих мишенью хирургического вмешательства. Также возможна тестовая стимуляция посредством микроэлектрода для оценки динамики моторных симптомов экстрапирамидных заболеваний и предотвращения возможных побочных эффектов стимуляции близлежащих структур.

MER в изучении патофизиологии экстрапирамидных заболеваний

Важным аспектом применения MER является возможность изучения свойств нейронов интраоперационно, что способствует пониманию патофизиологических механизмов, лежащих в основе экстрапирамидных заболеваний. На моделях экспериментального паркинсонического синдрома, индуцированного нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) у обезьян установлено, что частота нейрональных разрядов в GPi и STN после введения животным МФТП повышается, также значительно увеличивается количество осцилляторных нейронов [7]. Значимой представляется связь нейрональных разрядов с двигательной активностью. Ряд наблюдений указывает на высокую вовлеченность нейронов базальных ядер в реализацию движений: показано, что 55% нейронов STN отвечают на производимые активные и пассивные движения в контралатеральных

конечностях, 24% этих же нейронов отвечают на движения и в ипсилатеральных конечностях [2, 3]. В STN обнаружены нейроны, активность которых лежит в бета-диапазоне, а также осцилляторные нейроны, имеющие частоту разрядов 4–6 Гц. Предполагается, что при болезни Паркинсона именно бета-активность нейронов связана с мышечной ригидностью и гипокинезией [13].

MER в изучении механизмов действия лекарственных препаратов

В ряде исследований показано, что подкожное введение пациентам с болезнью Паркинсона агониста D1/D2-рецепторов апоморфина ассоциировано со значительным уменьшением частоты нейрональных разрядов в GPi, что коррелирует с достигаемым клиническим улучшением, а дальнейшее снижение разрядной частоты до определенного порога совпадает с появлением дискинезий в контралатеральных конечностях. Как клинически, так и нейрофизиологически наблюдаемые эффекты апоморфина оказались полностью обратимы [15, 17]. Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что патофизиологические изменения в базальных ганглиях приводят к повышению частоты нейрональных разрядов, а применяемые для лечения дофаминергические препараты – ее снижению.

Поиск новых мишеней

Получаемые с помощью MER нейрофизиологические данные позволяют картировать и изучать новые потенциальные мишени для хирургической нейромодуляции. В исследованиях, посвященных изучению постуральной неустойчивости при болезни Паркинсона, плохо поддающейся медикаментозной коррекции и почти не реагирующей на хроническую стимуляцию STN, проводилась микроэлектродная регистрация нейрональной активности педункулопонтинного ядра [9]. Показано, что 35–40% нейронов этой области изменяют свою активность при проведении двигательных тестов; также были выявлены нейроны, обладающие бета-активностью. В пилотных исследованиях показано, что низкочастотная (50–70 Гц) электрическая стимуляция педункулопонтинного ядра уменьшает постуральную неустойчивость [19, 21].

Следует отметить, что, хотя проведение MER несколько повышает риск кровотечений, в целом этот риск остается очень низким и составляет не более 3% [5, 8, 20].

Заключение

Микроэлектродная регистрация является современным инструментом нейрофизиологического картирования подкорковых структур, служащих мишенями функциональной нейрохирургии: она повышает точность позиционирования электрода и эффективность хирургического лечения, а также вносит вклад в изучение патофизиологических механизмов экстрапирамидных заболеваний, лечебного эффекта DBS и медикаментозных препаратов. В перспективе использование MER может способствовать открытию новых мишеней для лечения депрессии, когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости, вегетативных расстройств, являющихся как факторами инвалидизации пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, так и проявлениями других заболеваний центральной нервной системы.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009; 1: 35–40.
2. Седов А.С., Медведник А.Р., Раева С.Н. Значение локальной синхронизации и осцилляторной активности нейронов таламуса в целенаправленной деятельности человека. Физиология человека. 2014; 1: 5–12.
3. Abosch A., Hutchison W.D., Saint-Cyr J.A. et al. Movement-related neurons of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease. J. Neurosurg. 2002; 97: 1167–1172.
4. Bain P., Aziz T., Liu X. et al. Deep Brain Stimulation. Oxford, UK: Oxford University Press, 2009.
5. Ben Haim S., Asaad W.F., Gale J.T., Eskandar E.N. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. Neurosurgery. 2009; 64: 754–762.
6. Benabid A.L., Koudsie A., Benazzouz A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Adv. Neurol. 2001; 86: 405–412.
7. Bergman H., Wichmann T., Karmon B., De Long M.R. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J. Neurophysiol. 1994; 72: 507–520.
8. Binder D.K., Rau G.M., Starr P.A. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. Neurosurgery. 2005; 56: 722–732.
9. Castrioto A., Moro E. New targets for deep brain stimulation treatment of Parkinson's disease. Expert Rev. Neurother. 2013; 13: 1319–1328.
10. Deletis V., Shils J.L. (ed.) Neurophysiology in neurosurgery. A modern intraoperative approach. San Diego: Academic press, 2002.
11. Feng H., Zhuang P., Hallett M. et al. Characteristics of subthalamic oscillatory activity in parkinsonian akinetic-rigid type and mixed type. Int. J. Neurosci. 2015; 20: 1–10.
12. Gross R.E., Krack P., Rodriguez-Oroz M.C. et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. Mov. Disord. 2006; 21: 259–283.
13. Guo S., Zhuang P., Zheng Z. et al. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease. J. Clin. Neurosci. 2012; 19: 1404–1407.
14. Guridi J., Rodriguez-Oroz M.C., Lozano A.M. et al. Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson disease. Neurology. 2000; 55: 21–28.
15. Hutchison W.D., Lang A.E., Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. Ann. Neurol. 2003; 53: 480–488.
16. Israel Z., Burchiel K. Microelectrode recording in movement disorder surgery. New York: Thieme, 2004.
17. Lozano A.M., Lang A.E., Levy R. et al. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. Ann. Neurol. 2000; 47: 141–146.
18. Lozano A.M., Snyder B.J., Hamani C. et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. Mov. Disord. 2010; 25: 71–75.
19. Stefani A., Lozano A.M., Peppe A. et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain. 2007; 130: 1596–1607.
20. Vesper J., Haak S., Ostertag S. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients – analysis of outcome and complications. BMC Neurol. 2007; 7: 7–16.
21. Weinberger M., Hamani C., Hutchison W.D. et al. Pedunculopontine nucleus microelectrode recordings in movement disorder patients. Exp. Brain Res. 2008; 188: 165–174.

Microelectrode recording of neuronal activity in the surgery for Parkinson's disease

D.M. Nizametdinova, V.M. Tyurnikov, I.I. Fedorenko, A.O. Gushcha, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Microelectrode recording, Parkinson's disease, neuromodulation, deep brain stimulation.

Microelectrode recording of neuronal activity is a modern and safe tool for neurophysiological mapping of subcortical brain structures that serve as targets for stereotactic functional neurosurgery. The article discusses the main technical and clinical aspects of this method and focuses on Parkinson's disease, a classical object of functional neurosurgery. Microelectrode analysis

improves the accuracy of electrode positioning and the effectiveness of surgical neuromodulation in Parkinson's disease, enables investigation of the pathophysiological features of extrapyramidal disorders, mechanisms of action of drugs and various functional neurosurgery techniques, and also facilitates the search for new potential targets for deep brain stimulation.

Контактный адрес: Низаметдинова Динара Маратовна – асп. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: dinara.dinara@mail.ru;

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

Федоренко А.А. – асп. нейрохирургич. отд. ФГБНУ НЦН;

Гуща А.О. – зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.

Поздняя лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом

Г.Е. Руденская, Е.Ю.Захарова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ) – одна из частых наследственных лейкоэнцефалопатий с характерной МРТ-картиной диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией. Болезнь связана с генами EIF2B1–5, кодирующими пять субъединиц фактора инициации трансляции EIF2B. Выделяют младенческую, детскую (самую частую) и позднюю формы. Поздняя ЛЭ-ИБВ составляет 15–20% всех случаев и отличается выраженным клиническим разнообразием. Помимо неврологических и когнитивных расстройств, для данного заболевания характерна яичниковая недостаточность. В обзоре представлены клинические и молекулярно-генетические аспекты поздней ЛЭ-ИБВ.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, поздняя форма, мутации генов EIF2B1–5, МРТ, клиническое разнообразие, яичниковая недостаточность.

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ, от англ.: *Vanishing White Matter*, VWM) – аутосомно-рецессивная болезнь из группы лейкоэнцефалопатий (ЛЭ), выделенная в 1997 г. группой авторов во главе с голландской исследовательницей Марго ван дер Кнаап (М. van der Knaap) по клиническим и, как видно из названия, особенно по характерным МРТ-признакам [43].

Этиология и патогенез

В 2001–2002 гг. методом позиционного клонирования установлены вызывающие болезнь гены: EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4 и EIF2B5, кодирующие субъединицы α , β , γ , δ и ϵ фактора инициации трансляции 2B EIF2B (*Eucaryotic Initiation Factor 2B*) [26, 45]. Роль белка EIF2B особенно велика при клеточных стрессах, в частности, вирусных инфекциях. Мутации указанных генов снижают активность EIF2B на 20–70%, тем самым подавляя синтез белка. Особенно страдают глиальные клетки – астроциты, олигодендроциты; причины избирательной уязвимости глии при мутациях EIF2B полностью не выяснены. Вклад пяти генов в структуру болезни неодинаков, основная доля приходится на мутации EIF2B5: 60–80% [8, 16, 36, 42, 47, 49]. Самая частая мутация гена EIF2B5 – p.Arg113His, обнаруживаемая в гомо- или гетерозиготном состоянии у 60–70% больных с этой генетической формой; она получила распространение в европейских популяциях в связи с «эффектом родоначальника», берущим начало из Голландии на рубеже XVIII–XIX вв. [26, 45]. Наличие преобладающей генетической формы и частой мутации облегчает практическую ДНК-диагностику болезни. Доля остальных генов в разных выборках колеблется: EIF2B1 – 2–12%, EIF2B2 – 15–18%, EIF2B3 – 4–7%, EIF2B4 – 4–17% [8, 14, 27, 30, 36, 42, 47]. Лишь в выборке 15 немецких семей мутации EIF2B5 были найдены всего у 27%, а преобладали мутации EIF2B4 (33%); возможно, отличие связано с небольшим размером группы [30]. Некоторые отличия имеет генетическая структура ЛЭ-ИБВ в азиатских популяциях: нет столь явного преобладания EIF2B5-связанной формы [29, 40, 50]. В китайской выборке больных детей форма, связанная с EIF2B3, составила 20% [50]. В 5 японских семьях найдены мутации 4 генов: EIF2B1, EIF2B2, EIF2B4 и EIF2B5 (в общей сложности 7 разных мутаций) [40].

Показано, что ЛЭ-ИБВ является одной из самых частых наследственных ЛЭ и имеет широкий клинический спектр – от врожденных раннелетальных до поздних, медленно прогрессирующих форм. Выяснилось, что к ЛЭ-ИБВ принадлежат следующие описанные ранее формы ЛЭ: а) детская атаксия с гипомиелинизацией ЦНС (*Childhood Ataxia with Central Nervous system Hypomyelination*, CACH) [37]; б) ЛЭ-кри (по названию индейской популяции Cree, где описали эту младенческую форму) [6]; в) овариолейкодистрофия, описанная у взрослых женщин [38]. При ЛЭ-кри обнаружили гомозиготность по мутации p.Arg195His в гене EIF2B5. В связи с выраженным клиническим разнообразием ряд авторов предпочитает термину «ЛЭ-ИБВ» более широкое обозначение «EIF2B-связанные болезни» или «EIF2B-связанная патология» [5, 7, 8, 14, 24].

Клинически выделяют младенческую, детскую и позднюю (взрослую) формы. Как при многих наследственных болезнях, тяжесть обратно пропорциональна возрасту манифестации симптомов.

Младенческая ЛЭ-ИБВ проявляется до года, чаще в первые месяцы, иногда бывает врожденной, характеризуется множественными неспецифичными неврологическими симптомами, в части случаев с сопутствующей патологией внутренних органов и зрения, тяжелым течением с быстрым летальным исходом.

«Классической» считается самая частая **детская форма**, именно она была описана первой. У детей с премоурно нормальным развитием в 2–6 лет появляются неврологические расстройства: атаксия, нетяжелая спастичность, умеренное снижение интеллекта; нередко эпилепсия, атрофия зрительных нервов. Продолжительность жизни после начала – 2–5 лет. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ верифицированы три случая детской формы: два с мутациями EIF2B5, один – EIF2B1.

Отличительной особенностью ЛЭ-ИБВ, особенно детской, является влияние различных стрессов (инфекций с фебрилитетом, травм головы, перегревания и т.д.). Эти и другие внешние факторы могут провоцировать как начало болезни, так и «обострения»: быстро развивающуюся энцефалопатию с резкой гипотонией, утратой навыков, общемозго-

выми симптомами вплоть до комы. Чаще такие состояния частично обратимы, но могут завершиться летально [1]. Острое начало и/или волнообразное течение, не характерные для большинства наследственных нейрометаболических и нейродегенеративных болезней, затрудняют клиническую диагностику. Причина роли стресса при ЛЭ-ИБВ до конца не выяснена. Вероятно, клеточный стресс дополнительно ингибирует EIF2B, активируя специфичные киназы, что вызывает фосфорилирование субъединиц EIF2B и снижает их активность [1, 24].

К *поздней ЛЭ-ИБВ* относят случаи с началом после 16 лет. В отдельных группах на ее долю приходится 13–15% в общей структуре болезни [24, 30]. L. Klingelhoef et al. [21], обобщив описание 283 молекулярно подтвержденных случаев ЛЭ-ИБВ, приводят более высокие показатели: начало во взрослом возрасте – 26%, в подростковом – 8%. Однако и эти цифры могут быть занижены, т.к. поздняя форма недоучитывается на практике и хуже выявляется [8]. Среди больных преобладают женщины. Поздняя ЛЭ-ИБВ течет легче и длительнее, чем детская, ее симптомы более разнообразны [2, 8, 9, 24, 32, 34, 46]. Эпизоды острой энцефалопатии, вызванные стрессом, не столь типичны, как при детской форме, но нередки [8, 22, 29, 31], к стрессовым факторам добавляются беременность и роды [25, 33]. Относительно больше выражены внутрисемейные различия [10, 11]. В отличие от детской формы, обычно дебютирующей мозжечково-пирамидными симптомами, спектр начальных проявлений поздней ЛЭ-ИБВ включает деменцию и эпилепсию [2, 31, 34, 46], а также психические расстройства – депрессию, психоз [11, 17]; описана гемиплегическая мигрень [35, 44], в т.ч. как начальное проявление [25]. Возможно бессимптомное течение [8, 46]. К поздней форме примыкают редкие случаи с ранним началом, но атипично длительным течением [21].

МРТ-картина ЛЭ-ИБВ весьма специфична. Основной признак – симметричное диффузное поражение белого вещества полушарий мозга (усиление МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR и снижение в режиме T1), чаще неомогенное (исчерченность), без вовлечения U-волокон, с «обрамлением» мозолистого тела, передней спайки и внутренней капсулы. По мере течения болезни развивается тяжелая кистозная дегенерация белого вещества, оно действительно постепенно «исчезает»: интенсивность сигнала в режиме FLAIR такая же, как от цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Часто атрофируются мозолистое тело и мозжечок. Белое вещество мозжечка и ствола сохранно либо поражено, но без кистозной дегенерации [1, 4, 8, 43, 44]. Таламус и базальные ганглии не страдают. Атрофия коры полушарий нехарактерна для детских форм, но описана при поздней форме [8, 24]. МРТ-картина позволяет с высокой вероятностью диагностировать ЛЭ-ИБВ, в т.ч. позднюю, на долабораторном этапе. Это подтвердило проведенное во Франции общенациональное исследование, в котором изучался вклад наследственных форм в структуру поздних ЛЭ и оценивалась диагностическая классификация ЛЭ по МРТ-признакам. Критериями включения в исследование были симметричное поражение белого вещества при МРТ и начало болезни позже 16 лет, исключались диагностированные случаи негенетических болезней. Выборка из 154 больных (60 мужчин, 94 женщины, средний возраст начала – 38,6 лет) была разделена на 3 группы: ЛЭ с сосудистыми изменениями, ЛЭ с кистозными изменениями и «чистая» ЛЭ; у всех пациентов провели ДНК- и/или биохимическую диагностику. В группе ЛЭ с кистозными измене-

ниями у 76% (13/17) диагностировали ЛЭ-ИБВ (3 мужчин, 14 женщин, средний возраст начала – 39 лет с разбросом 16–57 лет; 7 – гомозиготы по мутации p.Arg113His гена *EIF2B5*) [4]. Изменения при МР-спектроскопии неспецифичны: снижено содержание всех метаболитов [13, 25, 41]. В ЦСЖ нередко повышен уровень глицина [20, 22, 42, 44], но диагностического значения этот маркер не имеет.

Частый и специфичный признак поздней ЛЭ-ИБВ – сопутствующая *яичниковая недостаточность*, ставшая причиной термина «овариолейкодистрофия». Его ввели R. Schiffmann et al., описавшие 4 больных с необычным сочетанием яичниковой недостаточности и поражения белого вещества при МРТ [38], затем этот термин использовали и другие авторы [15, 28]. Яичниковая недостаточность может проявляться первичной или вторичной аменореей, дисменореей, бесплодием, ранней менопаузой. A. Fogli et al. описали овариолейкодистрофию у 8 больных из 7 семей. Диагноз яичниковой недостаточности был подтвержден повышенным содержанием в крови гонадотропина и сниженным – эстрогенов и прогестерона. У троих больных с первичной аменореей отмечались трудности учебы и нарушения тонкой моторики, с подросткового возраста медленно прогрессировали неврологические расстройства, в одном случае имел место быстрый когнитивный регресс по типу лобной деменции; у 5 женщин с нормальным менархе развилась вторичная аменорея, у одной – до неврологических симптомов, у 4 – на их фоне. Возраст начала неврологического регресса коррелировал с тяжестью дисфункции яичников. Изменения МРТ во всех случаях были типичными [15]. R. Biancheri et al. наблюдали 27-летнюю больную – гомозиготу по мутации p.Arg113His *EIF2B5*. Ей в 25 лет при обследовании по поводу яичниковой недостаточности с высоким уровнем пролактина была проведена МРТ головного мозга, неожиданно выявившая диффузную ЛЭ; спустя 2 года появились неврологические симптомы (спастический парез, дизартрия), МРТ-изменения выросли и приобрели кистозный характер [5]. Поскольку эндокринные симптомы могут быть первым и на протяжении лет единственным клиническим проявлением, при яичниковой недостаточности неясной природы целесообразно проведение нейровизуализации [5, 15, 46]. Существенное преобладание женщин среди больных с поздней ЛЭ-ИБВ отчасти может быть связано с лучшим клиническим выявлением из-за эндокринных расстройств, но, очевидно, имеет и биологическую основу. Межполовые различия плотности миеллина, обмена в олигодендроцитах и распада миелина могут играть роль в разной подверженности полов [24].

Подробное представление о поздней ЛЭ-ИБВ (или EIF2B-связанной патологии, по терминологии авторов) дает французская выборка, включившая вначале 16 больных [24], затем 24 больных из 22 семей [8]. Критериями отбора были наличие мутаций *EIF2B* и начало после 16 лет; один случай был клинически бессимптомным. У 20 больных (18 семей) найдены мутации гена *EIF2B5*, в т.ч. у 14 (58%) – мутация p.Arg113His, у двоих – мутации *EIF2B3* и у одному пациенту – мутации *EIF2B2* и *EIF2B5*. Одна семья была инбредной, два случая – семейными (по двое больных sibсов). В группе существенно преобладали женщины: 19 из 24. Средний возраст начала составил 30 лет, наибольший – 52 года у женщин и 62 года у мужчин, в четверти случаев болезнь началась после 40 лет. У части больных началу предшествовали нетяжелые травмы головы, роды. Первыми обычно были неврологические симптомы (атаксия и/или негрубая спастичность, реже когнитивные расстройства),

но в 3 случаях на протяжении 2–5 лет имелись изолированные психические нарушения: депрессия, шизофреноподобный синдром. В ходе болезни у большинства присоединилась эпилепсия, что коррелировало с более быстрым когнитивным регрессом и расстройствами поведения. Две женщины страдали первичной аменореей, одна – бесплодием, у нескольких наступила ранняя (до 35 лет) менопауза; корреляции между эндокринными нарушениями и тяжестью/длительностью неврологических расстройств не было. Из 22 живых на момент обследования больных у 80% была тяжелая двигательная инвалидизация, у 67% – снижение когнитивных функций. У трети больных отмечались ухудшения при стрессе, причем наличие фактора стресса ассоциировалось с тяжестью инвалидизации и когнитивных расстройств. За период наблюдения (2–35 лет, в среднем 11 лет) умерли две женщины. У больной с легким тетрапарезом и менопаузой с 27 лет в 33 года развился эпилептический припадок, затем – тяжелый эпилептический статус с летальным исходом. Другая больная страдала бесплодием, с 20 лет появились легкие изменения походки, с 33 лет – депрессия, в 35 лет вскоре после легкой травмы головы без потери сознания развилась глубокая кома с некупирующимся отеком мозга и летальным исходом через 8 месяцев. Последний случай, ранее описанный отдельно [10], интересен и в аспекте внутрисемейных различий: у старшей сестры с дисменореей, бесплодием и ранней менопаузой с 42 лет появилась атаксия, при обследовании в 46 лет имелись когнитивные и выраженные двигательные расстройства; найдена гомозиготность по частой мутации *EIF2B5* p.Arg113His, диагноз умершей сестры установлен ретроспективно с учетом имевшейся МРТ. Второе семейное наблюдение демонстрирует различия в возрасте начала (52 года у 55-летнего брата и 46 лет у 57-летней сестры) при сходном течении, характеризовавшемся двигательной инвалидизацией без когнитивных расстройств. Случай с изолированными изменениями МРТ за период наблюдения остался бессимптомным. При МРТ отмечены церебральная атрофия (92%), распространенная кистозная ЛЭ (83%), вовлечение мозолистого тела (92%) и мозжечка (37%). По сравнению с другими исследованиями эти работы [8, 24] показали более явные отличия МРТ-картины при позднем начале клинической симптоматики; ранее относительная сохранность белого вещества была описана лишь у больных 16 и 18 лет [15, 46].

Отдельные наблюдения, каждое из которых имеет те или иные особенности, иллюстрируют клинико-молекулярно-генетическое разнообразие поздней ЛЭ-ИБВ.

T. Matsukawa et al. описали трех японских больных из инбредных семей – гомозигот по ранее не описанным мутациям трех генов. У 53-летней женщины в начале 3-го десятилетия развились вторичная аменорея и катаракта, в начале 5-го десятилетия появились расстройства координации с эпизодом ухудшения после легкой травмы, с 50 лет – снижение памяти; найдена мутация p.Val85Glu в гене *EIF2B2* (второй случай поздней формы, связанной с этим геном). У 53-летнего мужчины в 50 лет появились неустойчивость при ходьбе, усиливавшаяся после легких травм, а также акалькулия; обнаружена мутация p.Asp270His в гене *EIF2B5*. У женщины 30 лет с вторичной аменореей с 28 лет, гемианопсией с 29 лет и парезом ноги после падения выявлена мутация p.Leu27Gln в гене *EIF2B3* (первый случай поздней формы с мутацией в этом гене) [29].

Второе наблюдение поздней ЛЭ-ИБВ с мутациями *EIF2B3*

принадлежит R. La Piana et al.: у женщины 29 лет из франкоканадской семьи на фоне 10-недельной беременности возник приступ мигрени с лихорадкой и острой энцефалопатией. С начала беременности отмечались эпизоды гемипарестезии, афазии, тошноты и рвоты. С 20 лет страдала гемиплегической мигренью и яичниковой недостаточностью (вторичная аменорея), проведенная в 21 год МРТ головного мозга выявила диффузную ЛЭ, но тогда диагноз не установили. На момент обращения была выражена энцефалопатия, затруднявшая неврологический осмотр. Когда общемозговые симптомы уменьшились, была выявлена негрубая атаксия. МРТ демонстрировала диффузное поражение белого вещества полушарий мозга и мозжечка и небольшие зоны кистозных изменений в области передних рогов (только в режиме FLAIR). При анализе ДНК выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям *EIF2B3* (p. Ala87Val и p.Arg91His). Несмотря на яичниковую недостаточность, беременность неожиданно наступила естественным путем, без гормонального лечения, т.е. сохранялась остаточная активность яичников [25]. В наблюдении L. Peter et al. беременность (с применением экстракорпорального оплодотворения) тоже спровоцировала неврологическое ухудшение, и лишь после этого диагностировали ЛЭ-ИБВ, хотя характерные изменения МРТ и яичниковая недостаточность были выявлены ранее [33]. У больной 66 лет с вторичной аменореей с 24 лет в 61 год появились прогрессирующие нарушения ходьбы, поведенческие и когнитивные расстройства; за несколько дней до обращения неврологическое состояние быстро ухудшилось; в неврологическом статусе отмечены спастический парапарез, атаксия, апраксия, парциальные нейропсихологические расстройства, при МРТ – симметричное поражение белого вещества полушарий, не затрагивающее U-волокна, кортикальная и субкортикальная атрофия, при анализе ДНК – гомозиготность по той же мутации p. Ala87Val в гене *EIF2B3* [18]. У 42-летней женщины нетяжелая картина медленно прогрессирующего мозжечкового синдрома диссоциировала с выраженными изменениями МРТ: диффузной ЛЭ с кистозной дегенерацией. Вначале диагностировали первично прогрессирующей рассеянный склероз, но диффузионно-взвешенная МРТ выявила отличия. При ДНК-диагностике обнаружена гомозиготность по мутации гена *EIF2B3*. Таким образом, ЛЭ-ИБВ нужно учитывать в дифференциальной диагностике предполагаемого рассеянного склероза с относительно нетяжелой клинической картиной и диффузным поражением белого вещества [19].

Из 5 наблюдений S. Shimada et al. были одно позднее и одно подростковое. Больная из инбредной семьи, гомозиготная по мутации p.Phe239Val в гене *EIF2B1*, заболела в 29 лет, в 61 год была глубоко инвалидизирована с практически полным отсутствием белого вещества при МРТ, но на протяжении десятилетий болезнь текла медленно. У братьев 22 и 19 лет, компаунд-гетерозигот по мутациям *EIF2B4*, болезнь началась в 13 лет с эпилепсии, у старшего на момент обследования имелась только легкая атаксия, у младшего в 16 лет после травмы развились гемипарез и продолжительный делирий [40]. У больной из инбредной японской семьи, гомозиготы по мутации p. Thr182Met гена *EIF2B5*, после автомобильной аварии в 40 лет появились медленно прогрессирующие интеллектуально-мнестические и психические расстройства, к 52 годам имелись явная деменция, спастический парапарез и характерная МРТ-картина диффузной ЛЭ с кистозной дегенерацией, особенно лобных долей; авторы подчеркивают, что ведущими симптомами поздней формы могут быть пресенильная деменция

и психические расстройства [31]. В другой японской семье у 59-летней больной без яичниковой недостаточности с 56 лет медленно прогрессировали спастический парапарез и негрубые когнитивные расстройства, МРТ-картина была типичной; при анализе ДНК найдена компаунд-гетерозиготность по мутациям *EIF2B4* [20]. Это второй, после французского описания, случай поздней формы, связанной с геном *EIF2B4*, причем с еще более поздним началом. Представляет интерес наблюдение L. Klingelhoef et al. — раннее по возрасту начала, но примыкающее к поздним формам по длительному и относительно нетяжелому течению. У больной с 2 лет возникали повторные периоды опсоклонуса-миоклонуса, провоцируемые фебрилитетом, в 17 лет после кишечной инфекции развились шизоаффективные расстройства и депрессия с почти полным регрессом через несколько месяцев; при МРТ выявили ЛЭ, но диагноз не был установлен. На третьем десятилетии появилась прогрессирующая атаксия с падениями, в 32 года — дистония. В 34 года была диагностирована ЛЭ-ИБВ: гомозиготность по частой мутации p.Arg113His гена *EIF2B5*. При обследовании в 38 лет женщина передвигалась на кресле, нуждалась в уходе, но когнитивные расстройства были минимальными. Помимо атипично длительного течения, необычным является разнообразие симптомов, особенно двигательных расстройств [21].

Приведенные описания подтверждают, что клиническая картина ЛЭ-ИБВ варьирует индивидуально, но различий между формами, связанными с разными генами, нет.

Что касается связи определенных мутаций и фенотипов, то она является ограниченной. Так, частая мутация гена *EIF2B5* p.Arg113His особенно характерна для поздних форм [5, 8, 16, 46]. A. Fogli et al. обнаружили эту мутацию в гомоили компаунд-гетерозиготном состоянии в 3 наименее тяжелых случаях из 6 наблюдавшихся [16]. M. Van der Knaap et al. выявили гомозиготность по мутации p.Arg113His в 6 случаях, из которых только один был детским, 4 — с началом в старшем подростковом или взрослом возрасте, а один — бессимптомным в 30 лет [46]. Отмечено, что при гомозиготности по мутации p.Arg113His клиническая кар-

тина в среднем легче, чем при компаунд-гетерозиготности [49], т.е. мутация является относительно «нетяжелой». Такой же считают мутацию p.Glu213Gly гена *EIF2B2* [16], но оценить гено-фенотипическую взаимосвязь при нечастых мутациях сложно. Вместе с тем описаны разные фенотипы при одинаковых генотипах, хотя младенческие, детские и поздние случаи не сочетаются в одной семье: внутрисемейные различия укладываются в рамки одной формы.

P. Labauge et al. описали позднюю болезнь у матери и сына с характерной МРТ-картиной ЛЭ-ИБВ при отсутствии мутаций генов *EIF2B* и нормальной активности фактора *EIF2B*, назвав ее «аутосомно-доминантной ЛЭ-ИБВ» [23]. Однако первооткрыватели болезни M. Van der Knaap et al. возразили против этого названия и предложили обозначение «кистозная ЛЭ невыясненной природы», сохранив термин ЛЭ-ИБВ только для *EIF2B*-связанных форм [48]. Действительно, МРТ-картина распространенной ЛЭ с кистозной дегенерацией встречается не только при ЛЭ-ИБВ: при ДНК-диагностике в группах больных с МРТ-картиной, соответствующей ЛЭ-ИБВ, мутации генов *EIF2B* обнаруживаются далеко не во всех случаях [4, 40]. Вероятно, существуют еще не идентифицированные гены, мутации которых вызывают ЛЭ со сходной МРТ, в т.ч. у взрослых. Секвенирование нового поколения будет способствовать их обнаружению.

Дифференциальную диагностику поздней ЛЭ-ИБВ проводят с другими поздними наследственными ЛЭ, среди которых целый ряд выделен недавно [3, 12, 39], а также с рассеянным склерозом и другими ненаследственными демиелинизирующими болезнями. ЛЭ-ИБВ надо учитывать при яичниковой недостаточности неясной причины.

Специфичного **лечения** ЛЭ-ИБВ нет. Для профилактики обострений рекомендуют избегать перегреваний, травм головы, при фебрилитете назначают жаропонижающие средства [1]. Генетический риск для потомства больных не повышен, но яичниковая недостаточность может стать главной проблемой при медико-генетическом консультировании больных женщин по вопросу прогноза потомства.

Список литературы

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012.
2. Agorastos A., Huber C. Vanishing white-matter disease: a case of severe adult onset with prolonged course under anticonvulsive therapy. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 2012; 24: 24–25.
3. Ahmed R., Murphy E., Davagnanam I. et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014; 85: 770–781.
4. Ayrignac X., Carra-Dalliere C., Menjot de Champfleure N. et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. Brain. 2015; 138 (Pt 2): 284–292.
5. Biancheri R., Rossi A., Di Rocco M. et al. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: an adult onset case. Neurology. 2003; 61: 1818–1819.
6. Black D., Booth F., Watters G. et al. Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. Ann. Neurol. 1988; 24: 490–496.
7. Boespflug-Tanguy O., Labauge P., Fogli A., Vauurs-Barriere C. Genes involved in leukodystrophies: a glance at glial functions. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008; 8: 217–229.
8. Carra-Dalliere C., Horzinski L., Ayrignac X. et al. Histoire naturelle des leukodystrophies avec mutation *EIF2B*: etude retrospective multicentrique de 24 cas adultes. Rev. Neurol. (Paris). 2011; 167: 802–811.
9. Damasio J., van der Lei H., van der Knaap M., Santos E. Late onset vanishing white matter disease presenting with learning difficulties. J. Neurol. Sci. 2012; 314: 169–170.
10. Damon-Perriere N., Menegon P., Olivier A. et al. Intra-familial phenotypic heterogeneity in adult onset vanishing white matter disease. Clin. Neurol. Neurosurg. 2008; 110: 1068–1071.
11. Denier C., Orgibet A., Roffi F. et al. Adult-onset vanishing white matter leukoencephalopathy presenting as psychosis. Neurology. 2007; 68: 1538–1539.
12. Di Donato I., Banchi S., Federico A., Dotti M. Adult-onset genetic leukoencephalopathies. Focus on the more recently defined forms. Curr. Mol. Med. 2014; Oct 10 [Epub ahead of print].

13. Dreha-Kulaczewski., Dechent P., Finsterbusch J. et al. Early reduction of total N-acetyl-aspartate-compounds in patients with classical vanishing white matter disease. A long-term follow-up MRS study. *Pediatr. Res.* 2008; 63: 444–449.
14. Fogli A., Boespflug-Tanguy O. The large spectrum of eIF2B-related diseases. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (Pt 1): 22–29.
15. Fogli A., Rodriguez D., Eymard-Pierre E. et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1544–1550.
16. Fogli A., Schiffmann R., Bertini E. et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology.* 2004; 62: 1509–1517.
17. Gallo A., Rocca M., Falini A. et al. Multiparametric MRI in a patient with adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 2004; 62: 323–326.
18. Ghezzi L., Scarpini E., Rango M. et al. A 66-year-old patient with vanishing white matter disease due to the p.Ala87Val *EIF2B3* mutation. *Neurology.* 2012; 79: 2077–2078.
19. Herwerth M., Schwaiger B., Kreiser K. et al. Adult-onset vanishing white matter disease as differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: a case report. *Mult. Scler.* 2015; 21: 666–668.
20. Kanbayashi T., Saito F., Matsukawa T. et al. Adult-onset vanishing white matter disease with novel missense mutations in a subunit of translational regulator, EIF2B4. *Clin. Genet.* 2015; Jan 20 [Epub ahead of print].
21. Klingelhofer L., Misbahuddin A., Jawad T. et al. Vanishing white matter disease presenting as opsoclonus myoclonus syndrome in childhood – a case report and review of the literature. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51: 157–164.
22. Koga S., Sekiguchi Y., Kanai K. et al. Case of adult onset vanishing white matter disease developed after minor head trauma. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012; 52: 561–566.
23. Labauge P., Fogli A., Castelnovo G. et al. Dominant form of vanishing white matter-like leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 634–639.
24. Labauge P., Horzinski L., Ayrignac X. et al. Natural history of adult-onset eIF2B related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain.* 2009; 132: 2161–2169.
25. La Piana R., Vanderver A., van der Knaap M. et al. Adult-onset vanishing white matter disease due to a novel EIF2B3 mutation. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 765–768.
26. Leegwater P., Vermeulen G., Konst A. et al. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat. Genet.* 2001; 29: 383–388.
27. Maletkovic J., Schiffmann R., Gorospe J. et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 205–215.
28. Mathis S., Scheper G., Baumann N. et al. The ovarioleukodystrophy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 1035–1037.
29. Matsukawa T., Wang X., Liu R. et al. Adult-onset leukoencephalopathies with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5. *Neurogenetics.* 2011; 12: 259–261.
30. Ohlenbusch A., Henneke M., Brockmann K. et al. Identification of ten novel mutations in patients with eIF2B-related disorders. *Hum. Mutat.* 2005; 25: 411.
31. Ohtake H., Shimohata T., Terajima K. et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. *Neurology.* 2004; 62: 1601–1603.
32. Pato A., González L., Cimas H., Rodríguez-Constenla I. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a clinical case of adult onset. *Neurologia.* 2009; 24: 504–505.
33. Peter L., Niel F., Catenioix H. et al. Acute neurological deterioration in ovarioleukodystrophy related to EIF2B mutations: pregnancy with oocyte donation is a potentially precipitating factor. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 94–97.
34. Prass K., Bruck W., Schroder N. et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter presenting with dementia. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 665–668.
35. Ramaswamy V., Chan A., Kolski H. Vanishing white matter disease with periodic (paroxysmal) hemiparesis. *Pediatr. Neurol.* 2006; 35: 65–68.
36. Scali O., Di Perri C., Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing white matter disease. *Neurol. Sci.* 2006; 27: 271–277.
37. Schiffmann R., Moller J., Trapp B. et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 331–340.
38. Schiffmann R., Tedeschi G., Kinkel R. et al. Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 654–661.
39. Sedel F., Tourbah A., Fontaine B. et al. Leukoencephalopathies associated with inborn errors of metabolism in adults. *J. Inher. Metab. Dis.* 2008; 31: 295–307.
40. Shimada S., Shimajima K., Sangu N. et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev.* 2015; Apr 2 [Epub ahead of print].
41. Tedeschi G., Schiffmann R., Barton N. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology.* 1995; 45: 1526–1532.
42. Turón-Vinas E., Pineda M., Cusi V. et al. Vanishing white matter disease in a Spanish population. *Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2014; 6: 59–68.
43. Van der Knaap M., Barth P., Gabreels F. et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology.* 1997; 48: 845–855.
44. Van der Knaap M., Bugiani M., Boor I. et al. Vanishing white matter. In: Valle D. et al. (Eds). *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* NY, 2010.
45. Van der Knaap M., Leegwater P., Konst A. et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 264–270.
46. Van der Knaap M., Leegwater P., van Berkel C. et al. Arg113His mutation in eIF2Bepsilon as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology.* 2004; 62: 1598–1600.
47. Van der Knaap M., Pronk J., Scheper G. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 413–423.
48. Van der Knaap M., Scheper G. Non-eIF2B-related cystic leukoencephalopathy of unknown origin. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 724.
49. Van der Lei H., van Berkel C., van Wieringen W. et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease. *Neurology.* 2010; 75: 1555–1559.
50. Wu Y., Pan Y., Du L. et al. Identification of novel EIF2B mutations in Chinese patients with vanishing white matter disease. *J. Hum. Genet.* 2009; 54: 74–77.

Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

Medical and Genetic Research Center, Moscow, Russian Federation, Moskvorech'e str. 1

Keywords: VWM, Leukoencephalopathy with vanishing white matter, adult-onset form, *EIF2B1–5* gene mutations, MRI, clinical variability, ovarian failure.

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (LE-VWM) is one of the most common hereditary leukoencephalopathies with characteristic MRI picture of diffuse white matter lesions with cystic degeneration. The disease is associated with *EIF2B1–5* genes, encoding five subunits of EIF2B translation initiation factor. There are infantile, children's

(the most frequent one), and adult-onset forms. Adult-onset LE-VWM accounts for 15–20% of all cases and is characterized by significant clinical variability. In addition to neurological and cognitive disorders, this disease is characterized by ovarian failure. The review presents the clinical and molecular genetic aspects of adult-onset LE-VWM.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна — вед. науч. сотр., докт. мед. наук. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. — зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

DYT6-форма идиопатической дистонии

М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, Н.Ю. Абрамычева, М.С. Степанова, Ю.А Шпилюкова, М.В. Ершова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

DYT6 – недавно описанная аутосомно-доминантная форма первичной дистонии с ранним началом симптомов, обусловленная мутациями гена THAP1 на 8-й хромосоме. Частота встречаемости этой формы в различных популяциях чрезвычайно вариабельна и составляет от 1% до 25%. Знание молекулярного дефекта, лежащего в основе болезни, во многом определяет ее прогноз и подходы к терапии. В статье представлен первый в российской популяции случай дистонии DYT6, подтвержденный обнаружением мутации с.424A>G (р.Т142А) в гене THAP1. Клиническая картина включала острую манифестацию симптомов в возрасте 27 лет с развитием левостороннего латероретроколлеса. Частота встречаемости этой формы дистонии в нашей выборке дистонических синдромов составила 0,7%. Подчеркивается фенотипический полиморфизм DYT6-формы дистонии и роль генетического тестирования в ее диагностике.

Ключевые слова: первичная дистония, форма DYT6, ген THAP1, клиническая картина, диагноз.

Дистония (мышечная дистония) – клинический синдром, характеризующийся неритмичными медленными насильственными движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [2, 5]. Спустя более чем столетие, прошедшее с момента описания данного клинического синдрома Х. Оппенгеймом, в литературе представлено множество форм дистонии, включая первичные (идиопатические) и вторичные (симптоматические) подтипы.

Первичная дистония объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (иногда – в сочетании с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при рутинных нейровизуализационных исследованиях [3]. Вторичные дистонии включают гетерогенную группу синдромов, в рамках которых возможно выделение нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваний, проявляющихся дистонией, лекарственно-индуцированных дистоний и дистоний, обусловленных приобретенными причинами и внешними факторами. Именно этиологический критерий лег в основу общепринятой классификации дистоний, рекомендованной Европейской Федерацией Неврологических Обществ в 2011 г. [6]. Следует также различать состояния, способные приводить к формированию патологических движений и поз, но не имеющие ничего общего со специфической феноменологией дистоний – так называемые «псевдодистонии». К ним относятся тики, спазмы, вызванные гипокальциемией, гипомagneзиемией или алкалозом, камптокормию, нейромиотонию, синдромы Сандифера, Сагойоши, Клиппеля-Фейля, а также состояния, в основе которых лежат ортопедические или ревматологические причины (сколиоз, контрактура Дюпюитрена и др.) [7].

Дистония является повсеместно встречающимся заболеванием, данные о ее частоте варьируют в зависимости от исследуемой когорты больных и методологических особенностей эпидемиологических исследований. Среди двигательных расстройств дистония занимает третье место по распространенности после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [13]. При этом считается, что у пациентов с дистонией в значительном числе случаев все еще име-

ет место несвоевременная и недостаточная диагностика [4]. Данные метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний, проведенного в 2012 г. специалистами университетов Торонто и Калгари (Канада), оценивают общую частоту встречаемости заболевания как 16,43 : 100 000, однако отмечены существенные вариации преобладающих форм первичной дистонии в различных популяциях [29].

Для практического врача важно не только умение ориентироваться в этиологических факторах дистонии, но и знание ее характерных клинических характеристик – таких как возраст начала, анатомическая вовлеченность и временной паттерн дистонических спазмов, что позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания и выбирать оптимальную тактику лечения. Так, при дистонии с началом в раннем возрасте чаще удается установить причину заболевания, и для данной формы более характерна тенденция фокальных форм к генерализации. Порогом, который разделяет дистонические гиперкинезы на формы с ранним и поздним началом, служит возраст 40 лет [7]. Генетические формы генерализованной дистонии обычно манифестируют на 1–2-м десятилетии жизни, тогда как спорадическая фокальная дистония чаще дебютирует после 50 лет.

По распространенности гиперкинеза принято дифференцировать фокальную, мультифокальную, сегментарную дистонию, гемидистонию и генерализованную форму [5]. Временные характеристики учитывают колебания выраженности клинических проявлений дистонических гиперкинезов, во многом зависящих от произвольных движений, наличия триггерных факторов, компенсаторных феноменов, облегчающих маневров (*gestes antagonistes*) или психологического состояния. Согласно этому критерию, можно выделить несколько основных временных паттернов дистонии:

- персистирующая дистония (неврологический статус больного не претерпевает значимых колебаний на протяжении всего дня, за исключением того времени, когда больной спит);
- дистония с суточными колебаниями (характерны выраженные циркадные вариации анатомической вовлеченности, остроты и прочих характеристик гиперкинеза);

- кинезиоспецифическая дистония (синонимы – «дистония действия», «акционная дистония»; индуцируется каким-либо характерным родом двигательной активности или одним характерным движением);

- пароксизмальная дистония (внезапные, ограниченной продолжительности эпизоды, вызываемые разнообразными триггерными факторами – болью, психоэмоциональным возбуждением, физическими нагрузками, приемом алкоголя или кофе).

Особая и достаточно редкая форма дистонии – так называемая *дистония-плюс* [2, 5]. Она характеризуется сочетанием дистонического гиперкинеза с различными двигательными расстройствами, чаще всего с миоклонусом и паркинсонизмом.

Патогенез дистонии чрезвычайно сложен. Анализ имеющихся экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что в развитии дистонии важное значение имеют нарушения центральных нейромедиаторных систем (дофаминергической, холинергической, серотонинергической, ГАМКергической и др.) и нейрофизиологический дисбаланс между различными отделами мозга – базальными ганглиями, таламусом, стволом мозга, теменной корой и мозжечком [3–5]. Согласно традиционной точке зрения, в патогенез дистонии главным образом вовлечены такие области базальных ганглиев, как бледный шар и скорлупа, однако тонкие аспекты их взаимодействия, как между собой, так и с другими сенсомоторными регионами головного мозга, нуждаются в уточнении [21].

К настоящему моменту описано более 20 форм наследственной первичной дистонии [3, 7]. Подавляющее большинство случаев первичной дистонии с ранним (до 40 лет) началом в различных популяциях мира обусловлены мутациями в генах *DYT1* и *DYT6* [23]. Наследственность, эпидемиология, невропатология, диагностика, клиника и лечение именно этих форм дистонии являются изученными наиболее полно, хотя неясными остаются клинико-генетические корреляции и прогноз эффективности различных методов как консервативного, так и оперативного лечения в зависимости от типа мутации. Генетика вносит существенный вклад в дифференцирование дистонии с другими сходными двигательными расстройствами – эссенциальным тремором [17], генетическим (ювенильным) паркинсонизмом [1, 20], различными формами мышечной патологии [19] и т.д.

Дистония *DYT6* (аутосомно-доминантная дистония с ранним началом), по разным оценкам, составляет от 1% до 25% всех случаев первичной дистонии с ранним началом [24]. Пенетрантность гена составляет 40–60%. Фенотип характеризуется ранним началом (в среднем – 16 лет). Наиболее часто на первом этапе болезни гиперкинез локализуется в руке (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [25]. Проявления оромандибулярной и ларингеальной дистонии у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором [9].

Причиной *DYT6*-формы первичной дистонии является повреждение гена *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует синтез апоптоз-ассоциированного белка [26, 30]. В данном гене описано бо-

лее 60 различных мутаций: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), другие типы мутаций (встречаются значительно реже [8]. Мутация может затрагивать все три экзона *THAP1*. Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана [8, 30]. Интересно, что белок *THAP1* подавляет транскрипцию гена *TOR1A*, ассоциированного с наиболее частой формой первичной дистонии – *DYT1* [22].

При проведении хирургического лечения (хроническая электрическая стимуляция бледного шара) у пациентов с *DYT6*-дистонией наблюдается улучшение как качества жизни, так и двигательной активности. В послеоперационном периоде улучшение двигательной оценки достигает 16–55% по шкалам *TWSTRS* (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) и *BFMRS* (*Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale*), что заметно ниже аналогичных послеоперационных показателей при дистонии *DYT1* [15, 31]. Важным является также тот факт, что при *DYT6*-дистонии хирургическое лечение уменьшает дистонические гиперкинезы, затрагивающие конечности, шею и туловище, однако практически не влияет на выраженность ларингеальной дистонии и соответствующих нарушений речи и глотания [15]. Связь мутаций *THAP1* с более низкими показателями эффективности оперативного лечения обуславливает необходимость проведения медико-генетического анализа пациентов на этапе, предшествующем операции [11]. Определение конкретного генетического дефекта у пациентов с ранней первичной дистонией может быть одним из ключевых факторов определения показаний к хирургическому лечению.

В Научном центре неврологии в 2014–2015 гг. исследовано 148 образцов ДНК пациентов с первичной дистонией, у которых ранее [28] было исключено носительство типичной GAG-делеции в наиболее часто мутирующем «дистоническом» гене *TOR1A* (форма *DYT1*). Образцы были проанализированы по трем экзонам гена *THAP1* методом прямого секвенирования. В результате проведенного мутационного скрининга у одного пациента в кодирующей области 3-го экзона *THAP1* выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.424A>G (см. рис. 1), приводящая к замене треонина на аланин в 142-м кодоне белка (р.Т142А). Таким образом, частота встречаемости *DYT6*-формы дистонии в нашей выборке составила 0,7%, что сопоставимо с частотами встречаемости данной формы первичной дистонии в других европейских популяциях (немецкая популяция – 1%,

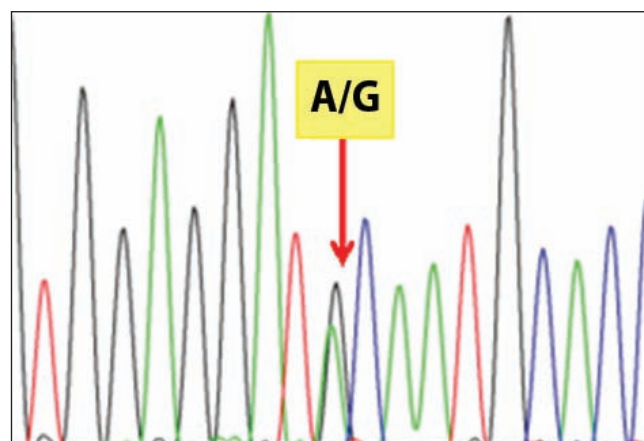


рис. 1: Выявленная мутация с.424A>G (стрелка).

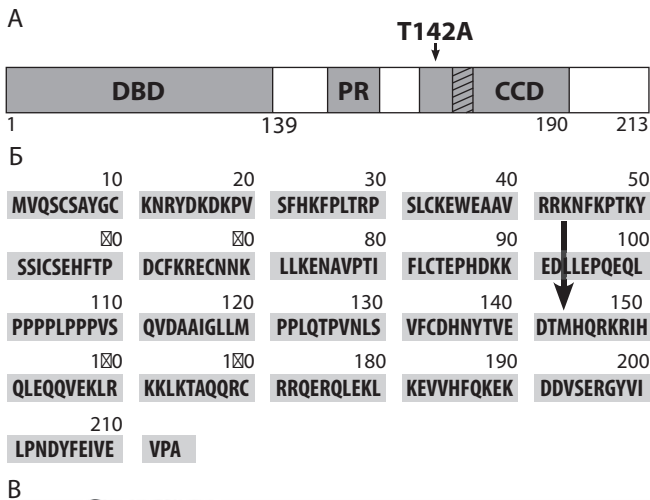


рис. 2: Влияние выявленной мутации на белок THAP1: А – схематическое изображение белка THAP1. DBD – ДНК-связывающий домен, PR – пролин-богатая область, CCD – coiled-coil домен; Б – последовательность аминокислот в белке THAP1, стрелкой указана аминокислота, в которой произошла замена; В – модель гомодимеризации THAP1 (по Bonetti et al., 2009).

сербская – 1,8%, британская – 2,5%, польская – 4,2%) [12, 14, 16]. В то же время в одной из работ американских исследователей частота выявления ДYT6-дистонии в США оказалась существенно выше – около 25% [10]. Это могло быть обусловлено не только популяционными особенностями, но и другим характером выборки анализируемых пациентов: все пациенты имели положительный семейный анамнез – 36 семей, в которых хотя бы один из родственников имел нефокальную форму дистонии с возрастом манифестации <22 лет [10].

Выявленная нами мутация локализована в области coiled-coil домена белка THAP1 (рис. 2), который предположительно отвечает за формирование олигомерных комплексов, связанных с повышением транскрипционной активности [26]. Эта мутация ранее уже была описана группой итальянских исследователей как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией, дебютирующей в позднем возрасте [27].

Приводим краткую выписку из истории болезни.

Пациентка 28 лет, жалуется на дрожание рук и головы, усиливающееся на фоне волнения и при удержании головы в среднем положении, непроизвольный поворот головы влево. Симптоматика возникла остро около одного года, развитие заболевания связывает с перенесенным психоэмоциональным стрессом. Алкогольная проба отрицательная. Семейный анамнез не отягощен. Ранее проводившаяся по месту жительства консервативная терапия (тизанидин 2 мг × 2 раза в день, бипериден 1 мг × 3 раза в день, клона-

зепам 0,5 мг × 2 раза в день) – без значимого терапевтического эффекта.

Неврологический статус. Со стороны черепных нервов патологии не выявляется. В конечностях объем движений и сила в полном объеме, мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических рефлексов нет. Постуральный тремор рук с интенционным компонентом при выполнении координаторных проб, больше слева. Легкий тремор головы по типу «нет-нет», усиливающийся при повороте головы (больше – в правую сторону), тремор не уменьшается при фиксации головы; легкий левосторонний тортиколлис.

MPT головного мозга: единичные мелкие очаги в лобной доле левого полушария большого мозга, наиболее вероятно, сосудистого генеза.

Транскраниальная сонография черной субстанции: желудочки головного мозга не расширены, гиперэхогенности черной субстанции в ножках среднего мозга с двух сторон не выявлено.

Игольчатая электромиография: признаки умеренно выраженной залповой активности двигательных единиц в m. sternocleidomastoideus справа, m. splenius и m. levator scapulae слева.

Заключение: цервикальная дистония, клоническая форма.

Рекомендована терапия препаратами ботулотоксина типа А (диспорт 500 ЕД, 4 раза в год с интервалами в 3 месяца), по итогам лечения отмечено уменьшение выраженности дистонического гиперкинеза.

В данном наблюдении обращает на себя внимание острое начало, весьма редко наблюдающееся при первичных дистониях, а также развитие фенотипа цервикальной дистонии. Следует отметить, что шея не является типичной локализацией гиперкинеза у больных с ДYT6-дистонией, и вовлечение цервикальной мускулатуры отмечается лишь примерно в четверти всех случаев этой генетической формы дистонии [8, 10, 15]. С другой стороны, дизартрия и дисфония, встречающиеся в 65% случаев носительства мутаций в гене THAP1 [11], у нашей пациентки не обнаружены. Это подчеркивает вариабельность клинических проявлений данной формы дистонии.

Проблемы диагностики дистонии во многом объясняются как выраженным фенотипическим полиморфизмом, так и отсутствием патогномичных диагностических критериев данного двигательного расстройства [2, 5, 6, 18]. Задача постановки правильного диагноза осложняется и нормальными результатами стандартных нейровизуализационных (КТ, МРТ) и электрофизиологических методов исследования (ЭЭГ), которые в большинстве случаев позволяют лишь исключить вторичный генез заболевания. В силу этого дистония чаще всего остается чисто клиническим диагнозом. Однако убедительная взаимосвязь индивидуального прогноза течения болезни и восстановительно-реабилитационного потенциала с патофизиологическими механизмами развития дистонии (зависящими от генетических факторов), несомненна. Дальнейшее накопление данных и скрупулезное изучение клинико-генетических сопоставлений позволят уточнить реальное место ДYT6-формы дистонии в общем ряду первичных дистонических синдромов в российской популяции.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом. Нервные болезни. 2006; 3: 14–20.
2. Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 8: 60–66.
3. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 2: 55–62.
4. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
5. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.
7. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863–873.
8. Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 dystonia: review of the literature and creation of the UMD Locus-Specific Database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mutat. 2011; 32: 1213–1224.
9. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 347–355.
10. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T. THAP1 (DYT6) mutations in early-onset primary dystonia. Lancet Neurol. 2009; 8: 441–446.
11. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. Lancet Neurol. 2009; 8: 447–452.
12. Dobričić V.S., Kresojević N.D., Svetel M.V. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Serbian patients with primary dystonia. J. Neurol. 2013; 260: 1037–1042.
13. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J. Neurol. 2000; 247: 787–792.
14. Golanska E., Gajos A., Sieruta M. et al. Screening for THAP1 mutations in Polish patients with dystonia shows known and novel substitutions. PLoS One. 2015; 10 (6): e0129656.
15. Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. Mov. Disord. 2010; 25: 2420–2427.
16. Houlden H., Schneider S.A., Paudel R. et al. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. Neurology. 2010; 74: 846–850.
17. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor. Russian Journal of Genetics. 2002; 12: 1447–1451.
18. Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al. The GTP cyclohydrolase 1 gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. Arch. Neurol. 1998; 55: 789–792.
19. Illarioshkin S.N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. Genomics. 1997; 42 (2): 345–348.
20. Illarioshkin S.N., Zagorovskaya T.B., Bagyeva G.Kh. et al. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. Eur. J. Neurol. 2007; 14: 413–417.
21. Jinnah H.A., Hess E.J. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? Neurology. 2006; 67: 1740–1741.
22. Kaiser F.J., Osmanovic A., Rakovic A. et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). Ann. Neurol. 2010; 68: 554–559.
23. Muller U. The monogenic primary dystonias. Brain. 2009; 132: 2005–2025.
24. Ozelius L.J., Bressman S.B. THAP1: role in focal dystonia? Neurology. 2010; 74: 192–193.
25. Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B. Milestones in dystonia. Mov. Disord. 2011; 26: 1106–1126.
26. Paudel R., Li A., Hardy J. et al. DYT6 dystonia: A neuropathological study. Neurodegener. Dis. 2015; Nov 27. [Epub ahead of print]
27. Sengel C., Gavarini S., Sharma N. et al. Dimerization of the DYT6 dystonia protein, THAP1, requires residues within the coiled-coil domain. J. Neurochem. 2011; 118: 1087–1100.
28. Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia. Human Mutation. 1999; 14 (3): 269.
29. Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 2012; 27: 1789–1796.
30. Xiromerisiou G., Houlden H., Scarmeas N. et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype-phenotype correlations. Mov. Disord. 2012; 27: 1290–1294.
31. Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. Mov. Disord. 2010; 25: 2405–2412.

DYT6 form of idiopathic dystonia

M.Yu. Krasnov, S.L. Timerbaeva, N.Yu. Abramycheva, M.S. Stepanova, Yu.A. Shpilyukova, M.V. Ershova

Research Center of Neurology (Moscow)

Keywords: Primary dystonia, DYT6 form, *THAP1* gene, clinical presentation, diagnosis.

DYT6 is a recently described autosomal dominant form of primary dystonia with early onset of symptoms caused by mutations in *THAP1* gene in chromosome 8. The incidence of this form in various populations is extremely variable and ranges from 1% to 25%. Knowledge of the molecular defect underlying the disease largely determines its prognosis and treatment approaches. The article presents the first in the Russian population case of

DYT6 dystonia, which was confirmed by detection of c.424A>G (p.T142A) mutation in *THAP1* gene. Clinical presentation included acute manifestation of symptoms at the age of 27 years with the development of left-directed latero-retrocollis. The incidence of this form of dystonia in our population of dystonic syndromes was 0.7%. We emphasize phenotypic polymorphism of DYT6 dystonia and the role of genetic testing in its diagnosis.

Контактный адрес: Краснов Максим Юрьевич – асп. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03; e-mail: merritt.kraut@gmail.com;

Тимербаева С.Л. – зав. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Абрамычева Н.Ю. – ст. науч. сотр. ДНК-лаборатории V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Степанова М.С. – науч. сотр. ДНК-лаборатории V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Шпилюкова Ю.А. – клинич. ординатор ФГБНУ НЦН;

Ершова М.В. – науч. сотр. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН.

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2016 г.**

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



135
лет

со дня рождения
В.Ф. Зеленина

- 31 марта-1 апреля, **Тула** XXII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.tula2016.rnmot.ru
- 21-22 апреля, **Ижевск** XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.lzhevsk2016.rnmot.ru
- 19-20 мая, **Ставрополь** III Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol2016.rnmot.ru
- 26-27 мая, **Ярославль** XXIV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.yaroslavl2016.rnmot.ru
- 9-10 июня, **Нальчик** XXV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.nalchik2016.rnmot.ru
- 22-23 сентября, **Якутск** II Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.yakutsk2016.rnmot.ru
- 29-30 сентября, **Самара** XXVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.samara2016.rnmot.ru
- 6-7 октября, **Новосибирск** V Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk2016.rnmot.ru
- 20-21 октября, **Саранск** XXVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk2016.rnmot.ru
- 27-28 октября, **Екатеринбург** III Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural2016.rnmot.ru
- 23-25 ноября, **Москва** XI Национальный конгресс терапевтов
www.congress2016.rnmot.ru
- 15-16 декабря, **Чебоксары** XXVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.cheboksary2016.rnmot.ru

2016

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

18+ Реклама

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru



Продолжается подписка
на 2016 г. через издательство
ЗАО «РКИ Северо пресс»

12 месяцев (четыре журнала в год) **1900 руб.**
6 месяцев (два журнала в полугодие) **950 руб.**
3 месяца (один журнал) **475 руб.**

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»

29662
на полугодие

11878
на год

www.annaly-nevrologii.ru

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЛАНК-ЗАКАЗ на 2016 год

Название организации (или ФИО) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____

Номера журналов: (1, 2, 3, 4) нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: **125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Северо пресс», тел.: (499) 159-98-47** или по E-mail: **soveropress@bk.ru**

Извещение

ЗАО «РКИ Северо пресс»

Форма № ПД-4
КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Северо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)

7 7 0 4 1 9 3 7 2 1

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 0 4 0 7

(номер счета получателя платежа)

в **ОАО «Банк Москвы»** БИК **0 4 4 5 2 5 2 1 9**

(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа **3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 2 1 9**

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии»

(наименование платежа)

(номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги _____ руб. _____ коп.

Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика _____

Кассир

Актилизе®

алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом Актилизе®, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»¹

Препарат Актилизе® рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов²

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

Он перенес инсульт... но вовремя получил Актилизе®



Применение препарата Актилизе® у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

RU/ACT_5-151000 от 18.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актилизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01. МНН: алтеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Состав: 1 флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ); тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. **Противопоказания:** препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечения: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например варфарином (МНО > 1,3); заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризмы, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутрисерпное (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма; длительная или травматическая сердечно-легочная реанимация (> 2 мин); роды в течение 10 предшествующих дней; недавно произведенная пункция некомперируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: ИИ (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального 1/3 струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно быстрее (в течение 4,5 часов) после появления симптомов. **Побочные эффекты:** самой частой нежелательной реакцией является кровотечение, приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** в случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. При лечении острого ИИ следует дополнительно иметь в виду: необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Актилизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.

2. Инструкция по применению препарата Актилизе®.

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

МЕКСИДОЛ®

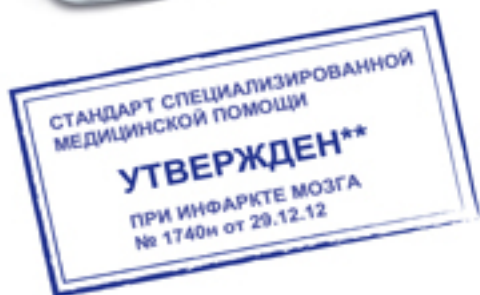
этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



Препарат выбора
№1*



- 🧠 Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- 🧠 Противоишемическое действие,**
антигипоксанта́нный и антиоксидантный
эффекты
- 🧠 Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- 🧠 Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.
1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Пазарель В.Е., Арлят А.В., Говевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с.15-17.

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ 10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эксклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «ФАРМАСОФТ»

